

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Medicina Preventiva, Salud Pública e Historia de la Ciencia



TESIS DOCTORAL

Variabilidad de la presión arterial

Modelo matemático de un proceso estocástico

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Carlos Fernández-Labandera Ramos

Directora

María Elisa Calle Purón

Madrid, 2015



CÁTEDRA DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA, SALUD PÚBLICA E HISTORIA DE LA CIENCIA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Variabilidad de la Presión Arterial

Modelo matemático de un proceso estocástico

Autor: Carlos Fernández-Labandera Ramos

Tutor: Prof. María Elisa Calle Purón

31/05/2014

Dedico este trabajo a mis padres que con
su abnegada entrega y generoso esfuerzo
pusieron todos los pilares para que algún
día éste pudiera ver la luz

También lo dedico a Heidy que ha logrado
con amor y dulzura que cada día merezca
la pena y que parezca menos penoso
concluir este trabajo

A todos ellos, mi admiración, mi
agradecimiento y mi afecto

*“El hombre ha de ser estudiado como ente inseparable
de su ambiente y con toda su variabilidad”*

Hipócrates (Siglo V a. C.)

TABLA DE CONTENIDO

Índice de Figuras	11
Índice de Tablas	12
Investigadores y colaboradores	I
Autor	I
Tutor	I
Contacto, correspondencia y copias	I
Agradecimientos.....	II
Conflictos de interés.....	III
Resumen	IV
Palabras clave:	XI
Abstract.....	XII
Keywords	XVIII
Guía de siglas y acrónimos	XIX
Introducción.....	20
Presión arterial y Riesgo Cardiovascular	20
Hipertensión Arterial como FRCV.....	22
La PA es un parámetro difícil de medir	31
Variabilidad de la PA como FRCV	48
Variabilidad de la PA y riesgo cardiovascular.....	49
¿Qué entendemos por VPA y cómo la medimos?.....	56
Un poco de historia	57
Qué entendemos por Variabilidad de la PA	58

Confusión derivada de VPA	59
Concepto clínico de variabilidad de la PA	63
Mecanismos fisiológicos involucrados en la VPA.....	73
Métodos de medición de la VPA y su interpretación.....	75
Justificación del estudio	77
Hipótesis del estudio	80
Hipótesis para las pruebas post-estimación del modelo	80
Objetivos del estudio.....	81
Objetivos principales	81
Objetivos secundarios	81
Sujetos y métodos	82
Población y muestra	82
Población	82
Muestra	82
Diseño del estudio	83
Recogida de los datos	84
Patrones de la recogida de los datos	86
Tiempo transcurrido entre visitas	86
Variables utilizadas en el estudio	87
Método de medición de la PA y la FC.....	89
Plan de Análisis Estadístico.....	90
Conocimiento y preparación de los datos.....	90
Diseño, estimación y aplicación de los Modelos matemáticos.....	91
Variabilidad de la PA y FRCV.....	101

Comparaciones múltiples post-estimación.....	102
Cumplimiento de las exigencias éticas y legales	103
Confidencialidad de los datos	103
Evaluación beneficio-riesgo para los sujetos de investigación	104
Resultados	105
Descripción de la muestra	105
Factores de Riesgo Cardiovascular no modificables	105
Variables respuesta	109
Covariables	114
Variables de agrupación	117
Factores de Riesgo Cardiovascular modificables	120
Modelos matemáticos.....	126
Diseño e interpretación de los modelos	126
Ecuaciones para PAS y PAD	127
Diagnósticos de ambos modelos.....	128
Componentes de las varianzas de PAS y PAD	132
Variabilidad de la PA.....	134
VPA entre visitas o a largo plazo	134
VPA intra-visita o a muy corto plazo	138
VPA total	146
VPAS o VPAD... ¿cuál elegir?.....	148
Relación entre la VPA y la magnitud de la PA	149
VPA y FRCV modificables	153
VPA e HTA.....	155

VPA y dislipemias.....	158
VPA y resto de FRCV modificables.....	158
Discusión	160
Calidad de la medidas e influencia del observador.....	161
Modelos matemáticos.....	163
Efectos fijos y aleatorios sobre la PA.....	164
Factores de Riesgo Cardiovascular no modificables	166
Otros factores que afectan a la PA.....	168
Variables de agrupación	172
VPA en plazos muy corto y largo	175
Relación entre la VPA y la magnitud de la PA	184
VPA y los Factores de RCV modificables	185
VPA e HTA	187
Relación entre la VPA y la presencia de dislipemia.....	191
Relación entre VPA y el resto de los FRCV analizados	191
Limitaciones y puntos fuertes del estudio	192
Conclusiones.....	195
Referencias bibliográficas.....	197
Anexos	215
Anexo I: Guía para interpretar las ecuaciones	215
Anexo II: Asunciones de los modelos	219
Anexo III: correlaciones intra-clase	222

Índice de Figuras

figura 1. Diseño de la BD	85
figura 2. Días transcurridos entre visitas.....	87
figura 3. Pasos del plan estadístico	92
figura 4. Esquema del carácter longitudinal de los datos.	94
Figura 5. Esquema de la estructura de los datos.	95
figura 6. Medidas de PA repetidas por sujeto	96
figura 7. Esquema de las correlaciones intra-clase.	97
figura 8. Sexo	106
figura 9. distribuciones por edad y sexo	107
figura 10. Distribución de frecuencias de la PAS.....	110
figura 11. Distribución de frecuencias de PAD	113
figura 12. distribución de frecuencias de la FC	115
figura 13. Normalidad de las Distribuciones de Los EA.....	130
figura 14. Componentes de la varianza de PAS.....	133
figura 15. COMPONENTES DE LA VARIANZA DE PAD	134
figura 16. distribución de VPAS entre visitas	135
figura 17. Todos los valores de VPAS entre visitas y sus EE	136
figura 18. Distribución de VPAD entre visitas	137
figura 19. Todos los valores de VPAD entre visitas y sus EE	138
figura 20. Distribución VPAS intra-visita	140
figura 21. DISPERSIÓN DE LOS VALORES DE VPAs POR VALORES DE PAS	142
figura 22. VALORES ABSOLUTOS DE VPAs POR VALORES DE PAs	142
figura 23. Distribución de la VPAD intra-visita	143
figura 24. dispersión de los valores de VPAD por valores de PAD	145
figura 25. Valores absolutos de VPAD por valores de PAD	145
figura 26. Distribución de la suma de VPA	147
figura 27. Distribución suma de ambas VPA	148
figura 28. Variabilidad entre sujetos e intra-sujeto de la PAS	150

figura 29. RELACIÓN LINEAL ENTRE LA PA Y LA VPA a largo plazo.....	151
figura 30. Relación entre la PAS media y la Desviación estándar de la PAs	151
figura 31. Relación entre la PAD media y la Desviación estándar de la PAD	152
figura 32. Distribuciones de la VPAS en relación con la HTA	156

Índice de Tablas

tabla 1. Clasificación por niveles de PA según ESH-ESC 2003	23
tabla 2. Percentiles número de visitas por sujeto	84
tabla 3. Percentiles número de observaciones por sujeto.....	84
tabla 4. Patrones de la recogida de los datos.	86
tabla 5. Percentiles del tiempo (días) transcurrido entre las visitas.....	86
tabla 6. Sexo	105
tabla 7. Edad	106
tabla 8. Distribuciones de frecuencias para sexo	107
tabla 9. ¿Valores de PAS redondeados?.....	109
tabla 10. ¿VALORES DE PAD REDONDEADOS?	112
tabla 11. ¿VALORES DE FC REDONDEADOS?	116
tabla 12. frecuencias de visitas por estaciones	117
tabla 13. Distribución por CC.AA.	118
tabla 14. Prevalencias de HTA en la muestra	121
tabla 15. Observaciones con HTA.....	122
tabla 16. Sujetos con Dislipemia.....	123
tabla 17. Visitas con dislipemia	123
Tabla 18. Modelos con efectos fijos y aleatorios	128
Tabla 19. Componentes de la varianza de la PA	133
tabla 20. Percentiles de VPAS entre visitas	135
tabla 21. Percentiles de VPAD entre visitas	138
tabla 22. Percentiles de VPAS intra-visita	141
tabla 23. Percentiles de VPAD intra-visita.....	144

tabla 24. PERCENTILES DE la suma de las VPA	146
tabla 25. DIFERENCIAS DE LA VPA ENTRE LOS SUJETOS CON Y SIN FRCV	154

INVESTIGADORES Y COLABORADORES

Autor

Carlos Fernández-Labandera Ramos

Tutor

Prof. María Elisa Calle Purón

Cátedra de Medicina Preventiva y Salud Pública

Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública e Historia de la Ciencia

Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

Contacto, correspondencia y copias

Carlos Fernández-Labandera Ramos

C/ Ramírez de Arellano, 27 4ª planta

28043 Madrid

Correo electrónico 1: carlosfernandezlabandera@ibermutuamur.es

Correo electrónico 2: clabandera@gmail.com

Teléfono 1: +34 912 755 671

Teléfono móvil: +34 722 25 37 13

AGRADECIMIENTOS

A la Prof. Dra. María Elisa Calle Purón que ha dirigido y coordinado este trabajo y ha hecho posible su realización, por su gran paciencia y acertados consejos.

A D. Luis Quevedo Aguado por haberme aportado su colaboración y su inestimable experiencia en la búsqueda y gestión de la bibliografía y por su aliento y su generosa amistad.

A la Sociedad de Prevención de Ibermutuamur, a sus médicos y personal de enfermería, por su abnegada dedicación y por su impagable y desinteresada colaboración en la obtención de los datos necesarios para la realización de este estudio.

A Ibermutuamur y a la Universidad Complutense de Madrid por haber facilitado desinteresadamente la realización de este estudio.

A mis compañeros de Proyectos Sanitarios por su inagotable afecto, generosidad y apoyo. Ellos consiguen cada día que el trabajo científico resulte una tarea más ligera y amable.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Ninguno de los de los colaboradores o de las Instituciones colaboradoras tuvieron otro papel en el estudio que el de facilitar la obtención y registro de los datos necesarios. Los resultados que se presentan en este documento no representan, por lo tanto, la opinión o posición intelectual de ninguno de ellos. Además, ninguno de los participantes ni de los colaboradores tenían algún interés en los resultados finales del estudio ni influyeron de ninguna de las maneras posibles sobre los mismos.

El autor es el único responsable de cualquier error, omisión o sesgo que inadvertidamente y sin intención ni interés haya podido reflejarse en el presente documento.

RESUMEN

Introducción y justificación del estudio

A pesar de la cantidad enorme de trabajos científicos que se ha publicado sobre la presión arterial (PA), todavía es necesario aportar más conocimientos y evidencias sobre el proceso de medición de la misma, sobre su variabilidad y sobre los factores que pudieran influir sobre la misma. Diversas circunstancias y factores podrían tener un efecto crítico sobre las decisiones diagnósticas y terapéuticas que tome el médico.

La variabilidad de la PA (VPA) se ha definido, desde el punto de vista matemático, de diversas maneras; pero ninguna de las propuestas parece ser adecuada ni suficiente para valorar este parámetro porque no describen las complejas relaciones entre la PA, su variabilidad multi-dimensional y los diferentes factores que pueden influir sobre ambas. Tampoco tienen en cuenta la estructura longitudinal de los valores ni las fluctuaciones a lo largo del tiempo ni las correlaciones intra-sujeto. Es necesario una definición más clara de la VPA y un modelo matemático dinámico que permita una estimación más precisa y flexible de este parámetro.

Hipótesis y objetivos

La hipótesis central del estudio asume que la PA es un proceso estocástico que podría ser representado mediante un modelo matemático dinámico que incluya la variabilidad de la PA (en el tiempo y en la población) así como los efectos fijos y aleatorios de diversos factores endógenos y exógenos. Y por lo tanto, podría ser descrito mediante el empleo de una ecuación matemática. Este modelo permitiría comprender mejor los procesos, observados o no, que influyen sobre los valores de la PA y podrían facilitar la detección de patrones subyacentes de fluctuación y evolución de la PA. El conocimiento de dichos patrones podría facilitar el establecimiento de criterios diagnósticos y terapéuticos más

adecuados, fiables, eficientes y seguros para el paciente. Diseñar y estimar dicho modelo fue el objetivo principal de este estudio.

Sujetos y métodos

Los datos fueron obtenidos de una muestra procedente de una población de sujetos en edad laboral y en activo. Se recogieron de forma oportunista y retrospectiva 1.743.712 observaciones a partir de los datos registrados en el historial clínico de los trabajadores. A lo largo de un periodo de 7 años, entre 2006 y 2012, se seleccionaron 178.812 sujetos con la única condición de que tuvieran completadas las variables respuesta en cuatro visitas, por lo menos. Se recogieron datos en 871.856 visitas.

Se realizó un estudio epidemiológico, observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo con medidas repetidas de las variables respuesta. Como primer paso se realizó un Análisis Exploratorio de los Datos y el Análisis Descriptivo de las variables que se iban a incluir en los modelos. Seguidamente, se diseñaron y especificaron dos modelos longitudinales con efectos mixtos (fijos y aleatorios) para dos variables respuesta, PA sistólica y PA diastólica (1). Posteriormente se estimaron los coeficientes y los errores estándar de los modelos y, a partir de estas estimaciones, se construyeron las ecuaciones de los mismos y se comprobó la corrección de éstos. Por último, se calcularon las predicciones de los modelos y se realizaron análisis marginales para conocer la influencia de FRCV observados sobre la VPA.

Resultados y Discusión

Calidad de las medidas. Algunos observadores tendrían tendencia a redondear los valores de PA (PAS y PAD) hacia la decena o al múltiplo de 5 más próximo y a realizar una réplica exacta, en la segunda medición, del primer valor registrado. Lo mismo sucedió para la frecuencia cardíaca (FC). Dicha reducción de la precisión de las medidas reduce la utilidad de las mismas y aumenta la

probabilidad de cometer errores en las decisiones diagnósticas y terapéuticas adoptadas.

Modelos matemáticos. Los modelos fueron correctamente especificados y podemos asumir que los estimadores de todos los parámetros en los modelos fueron consistentes, asintóticamente eficientes y no sesgados (1). Dichos modelos permitieron: 1) separar los diferentes componentes de la varianza de la PA, 2) estimar y diferenciar los efectos de todas las covariables conocidas y observadas, 3) estimar los efectos de variables no observadas susceptibles de ser agrupadas en función de algunas categorías conocidas y 4) separar los componentes de la variabilidad de la PA en función del marco temporal de interés, a corto o a largo plazo, y analizarlos por separado. Las predicciones calculadas a partir de los mismos cumplieron con los requisitos establecidos previamente y, además, las correlaciones entre los datos observados y los que predecía el modelo (calculados de forma independiente) eran estadísticamente significativas ($p < 0,0001$), positivas y muy altas ($r = 0,99$ para VPAS; $r = 0,98$ para VPAD).

Hay tres fuentes básicas de imprecisión de las medidas: 1) múltiples circunstancias internas y externas al sujeto (factores genéticos, bio-ritmos, reposo y actividad, emociones, antecedentes, tratamientos, etc.); 2) la técnica empleada (los dispositivos pueden estar mal calibrados o emplear manguitos de tamaño inadecuado, la técnica de medida empleada, la arteria elegida o el propio observador); 3) la reacción de alerta (RA) que pueden experimentar los pacientes cuando les miden la PA y provocar la alteración sistemática de los valores registrados. Esta última origina el fenómeno que se ha denominado como “Efecto de Bata Blanca” (2) y es la más difícil de controlar. En este estudio hemos descontado los posibles efectos de los factores citados sobre la PA tratándolos como efectos aleatorios de variables desconocidas o no observadas

a nivel del sujeto (la primera fuente), del observador (la segunda) y de la interacción entre ambos (la tercera).

Tanto los efectos fijos de diversas covariables (sexo, edad, antecedentes, estación y frecuencia cardíaca) como los efectos aleatorios de variables no observadas fueron tratados como *nuisance* (sin interés directo) para los propósitos de este estudio. Todos ellos fueron estimados para descontar su efecto y la variabilidad de la PA asociada con ellos. Otros factores fueron controlados a través del diseño del estudio y del método de recogida de los datos. Los modelos estimaron también los dos parámetros objetivo del estudio: la VPA entre visitas o a largo plazo y la VPA intra-visita o a muy corto plazo.

El sexo, la edad y los antecedentes de enfermedad cardiovascular fueron considerados como “Factores de Riesgo Cardiovascular no modificables” ya que no podemos intervenir sobre los sujetos con terapias médicas o de estilo de vida para cambiar sus valores o sus efectos. Encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) para sexo, edad, FC, estación del año y antecedentes. Todos ellos fueron tratados como efectos *nuisance* y no afectaron a los resultados obtenidos.

Los efectos aleatorios a nivel del sujeto fueron “responsables” del 34,6% y del 30,9% de la varianza (de la PAS y de la PAD, respectivamente). Variables asociadas al observador fueron “responsables” sólo del 5,4% y del 6,7% de las citadas varianzas. Las porciones de dichas varianzas relacionadas con las interacciones entre sujeto y observador eran todavía más pequeñas: 3,3% para PAS y 3,7% para PAD. A esto hay que añadir los efectos fijos de variables observadas como el sexo, la edad, la FC, los antecedentes y las estaciones del año. Éstos fueron “responsables” del 23,1% (varianza de PAS) y del 20,6% (varianza de PAD).

La VPA entre-visitas o a largo plazo tiene mucho más peso como componente de la varianza de la PA que la VPA intra-visita o a muy corto plazo. Ésta última puede estar más influida por errores y sesgos de medición así como englobar efectos transitorios como una reacción de alerta en el sujeto observado. Estos errores y sesgos pueden reducirse empleando una técnica apropiada y repitiendo las mediciones. En cambio, las oscilaciones de la PA en plazos largos no se pueden reducir realizando múltiples mediciones pero cuando se detectan pueden ser controlados fácilmente. La VPA a muy corto plazo es, generalmente y salvo en ocasiones, independiente de la magnitud de los valores de PA.

Las magnitudes de la VPA a largo y a corto plazo suelen ser relativamente pequeñas pero, en ocasiones, pueden ser suficientemente grandes como para superar el umbral entre normo e hipertensión. La suma de ambas puede superar 5 mmHg en el 50% de las observaciones o 15 mmHg en un 10% de las mismas y más de 20 mmHg en un 5%. Son magnitudes suficientes para que algunos sujetos puedan superar el umbral diagnóstico y son de un orden similar a las que podemos encontrar como resultado de diversos tratamientos antihipertensivos (3). Por lo tanto, la VPA (así como los sesgos y factores que influyan sobre la misma) puede llegar a tener una influencia importante y, en ocasiones, decisiva sobre la toma de decisiones diagnósticas o terapéuticas.

Aunque hemos observado, al igual que otros autores (4), una tendencia de la VPA a aumentar a la vez que aumentan los niveles medios de PA, ésta no es importante y concluimos que para la práctica clínica, al menos en nuestra muestra, podríamos despreciarla sin que afectara sensiblemente a los resultados obtenidos.

VPA y los Factores de RCV modificables. Hay factores de RCV sobre los que el individuo, los profesionales, las autoridades sanitarias y la sociedad pueden intervenir para reducir y, tal vez, eliminar sus efectos perniciosos sobre la salud de la población. Entre dichos FRCV hemos observado y registrado los siguientes:

Hipertensión Arterial, Dislipemias, Diabetes, Tabaquismo, el Síndrome Metabólico, la Obesidad y el Perímetro abdominal elevado. Todos mostraron efectos positivos y estadísticamente significativos sobre la VPA a largo y a muy corto plazo, pero demasiado pequeños para que puedan ser tenidos en cuenta en la práctica clínica, a excepción de la HTA.

Encontramos fluctuaciones entre las categorías de normotenso e hipertenso entre diferentes visitas del mismo sujeto en el 42% de los sujetos de la muestra. Estos porcentajes son parecidos a los publicados por Grin et al (5). También encontramos dicha fluctuación dentro de la misma visita, entre las dos medidas de PA, al menos en el 6% de todas las visitas. Dichas fluctuaciones no se debieron a los efectos de tratamientos antihipertensivos ni de una pobre adherencia a los mismos ni de errores en las dosificaciones de éstos, ya que los sujetos que recibieron algún tratamiento fueron clasificados igualmente como hipertensos.

Encontramos diferencias estadísticamente significativas (todas con $p < 0,001$) entre los sujetos con HTA y los normotensos tanto para VPAS como para VPAD en el largo plazo (entre visitas) y en el corto plazo. Las diferencias fueron mayores con los valores máximos de PA y con periodos de tiempo, entre medidas, largos. También había diferencias estadísticamente significativas (todas con $p < 0,001$) entre el grupo de sujetos con PA muy elevada ($PAS \geq 180$ mmHg o $PAD \geq 110$ mmHg) y los otros dos (normotensos e hipertensos). Para este grupo las diferencias fueron mucho mayores, del orden de 3 a 4,5 veces más. El efecto atribuible a la presencia de la HTA es muy pequeño para medidas entre visitas ($R^2 = 0,16$ para VPAS y $0,11$ para VPAD) y mucho menor para las medidas intra-visita ($R^2 = 0,05$ para VPAS y $0,03$ para VPAD). Aunque encontramos efectos de factores de RCV asociados a dislipemia estadísticamente significativos y positivos, sus efectos son tan pequeños que no parecen de utilidad para la práctica clínica. También encontramos efectos

estadísticamente significativos ($p < 0,001$) y positivos sobre la VPA de la presencia de Diabetes Mellitus, Síndrome Metabólico, Tabaquismo, IMC alto y perímetro de la cintura elevado, pero nuevamente los efectos parecen demasiado pequeños para ser tenidos en cuenta.

Conclusiones

Las conclusiones más relevantes fueron las siguientes: 1) podemos construir un modelo matemático dinámico de la PA válido que represente adecuadamente su variabilidad y las influencias que sobre ella tienen diversos factores endógenos y exógenos; 2) la magnitud de la VPA puede ser lo suficientemente grande como para influir en la decisión diagnóstica o terapéutica adoptada; 3) las medidas aisladas de la PA llevan asociado el riesgo de realizar diagnósticos y decisiones terapéuticas erróneas; 4) sería más adecuado utilizar modelos longitudinales que integren numerosas medidas más los efectos fijos y aleatorios de los factores más relevantes; 5) los observadores sesgan con frecuencia los resultados de las medidas de PA.

Bibliografía

1. Rabe-Hesketh S, Skrondal A. Multilevel and Longitudinal Modeling Using Stata. Third Edit. College Station: Stata Press; 2012.
2. Pickering TG, Devereux RB, Gerin W, James GD, Piepe C, Schluskel YR, et al. The role of behavioral factors in white coat and sustained hypertension. J Hypertens Suppl. 1990;8:S141–7.
3. Baguet J, Legallicier B, Auquier P, Robitail S. Updated Meta-Analytical Approach to the Efficacy of Antihypertensive Drugs in Reducing Blood Pressure. Clin Drug Investig. 2007;27(11):735–53.
4. Parati G, Ochoa J, Salvi P, Lombardi C, Bilo G. Prognostic Value of Blood Pressure Variability and Average Blood Pressure Levels in Patients With Hypertension and Diabetes. Diabetes Care [Internet]. 2013 Aug 1;36(Supplement 2):S312–S324. Available from: http://care.diabetesjournals.org/content/36/Supplement_2/S312.short
5. Grin JM, McCabe EJ, White WB. Management of hypertension after ambulatory blood pressure monitoring. Ann Intern Med [Internet]. American

College of Physicians; 1993 Jun 1 [cited 2014 Mar 19];118(11):833–7.
Available from: <http://annals.org/article.aspx?articleid=706407>

Palabras clave:

Presión Arterial, Enfermedades Cardiovasculares, Factores de Riesgo, Modelos Matemáticos, Procesos Estocásticos.

ABSTRACT

Introduction

Many papers have been published on blood pressure (BP) and its variability. Nevertheless, we still need to expand our knowledge and provide more scientific evidences on its variability, the measurement methods and influential factors. Those factors and other circumstances could have a critical effect on diagnosis and treatment decisions.

Several mathematical definitions have been used for Blood Pressure Variability (BPV). But none of them takes on account the complex relations among blood pressure levels, its multidimensional variability and the numerous influential factors. This definitions forget the dynamic and longitudinal structure of BP values and the intra-class correlations that exist among them. A more suitable definition of BPV is needed as well as a dynamic mathematical model which could produce more accurate and flexible estimates.

Hypothesis and objectives

Our hypothesis assumes that BP is an stochastic process that could be modeled with a dynamic mathematical model which includes BPV (in several dimensions) along with fixed and random effects of several endogenous and exogenous factors. It could be described with a mathematical equation. Such a model could help to better understand the observed and unobserved processes that influences BP values. They could also help to disclose hidden patterns in BP fluctuation. This understanding of BP fluctuation patterns and the effects of influential factors could lead the development of more adequate, reliable, efficient and safe criteria for medical decisions on diagnosis and treatment. To design and estimate such a model was our main goal.

Subjects and methods

Data from a sample of 1,743,712 observations (in 871,856 visits) were retrospectively collected from a working population during a 7 year period from 2006 to 2012. A total of 178,812 workers who had BP measures in at least 4 visits were enrolled in the study.

An epidemiological, observational, descriptive, longitudinal and retrospective study was conducted. Repeated measurements of the response variables were collected. The first step in the analysis strategy was to perform a Data Exploratory Analysis and a Descriptive Analysis of the variables included in the models. Then, two longitudinal mixed models with fixed and random effects were designed and specified: one for Systolic BP (SBP) and the other for Diastolic BP (DBP) (1). Later, coefficients and standard errors were estimated for both models. From these estimations two equations were built. Afterwards, we used diagnostic tests to check the validity of the models. And, finally, we calculated predictions and implemented marginal analysis to test the effects of observed CVRF on BPV.

Results and Discussion

Quality of measurements. Some observers tend to round BP values to the nearest tens or fives. They also tend to duplicate the value from the first measurement instead of performing a second one. Same behavior was observed with Heart Rate (HR) values. A loss of accuracy and usefulness of the BP values is the result of this behavior. This increases the likelihood of making misdiagnosis and errors when prescribing treatments.

Mathematical models. Models were correctly specified and we can assume that the estimates for all the parameters were consistent, asymptotically efficient and not biased (1). These models allowed: 1) to separate BP variance components, 2) to estimate the fixed effects of all the observed covariates, 3) to

estimate the random effects of unobserved variables, 4) to separate BPV components (based on time scale) in order to independently analyze them. Model predictions fulfilled all the previous requirements. Correlations between observed and predicted values (computed independently) were statistically significant ($p < 0,0001$), positive and strong ($r = 0,99$ for SBPV; $r = 0,98$ for DBPV). This confirmed the internal validity of the model in relation to BPV.

There were three main **sources of inaccuracy** of the measures: 1) internal and external conditions of the subject (genes, biorhythms, rest and activity, emotions, medical history, treatments, etc.); 2) the measurement method (miscalibrated devices, inadequate size cuff, the selected artery, the technique or the observer); 3) the patient's arousal reaction (AR) caused by the physician when measuring BP. The last one may systematically alter BP measurements and cause White Coat Hypertension (2). All of them were estimated and discarded in this study. They were included in the models as random effects of unobserved variables at subject level (first source of inaccuracy), at observer level (second source) and at interaction between subject and observer levels (the third one).

Fixed effects of covariates (gender, age, medical history, season and heart rate) and random effects of unknown variables, both were treated as nuisance (effects with no direct interest in the study). All of them were estimated just to be discarded from BPV. Some other influential factors were controlled through the design of the study and the methods used to collect the data. We also estimated visit-to-visit BPV (or long term BPV) and intra-visit BPV (or very short term BPV). Both of them were the main objective of the study.

Gender, age and medical history (of cardiovascular disease) were labeled as **“Non-modifiable Cardiovascular Risk Factors”** because their effects cannot be altered by means of any treatment (drugs or life style). We found statistically significant differences ($p < 0.001$) for these factors: gender, age, HR, season and

medical history of CVD. All of them were treated as nuisance and hence they had no effect on the final results.

Random effects at subject level accounted for 34,6% and 30,9% of SBP and DBP variances, respectively. At observer level they accounted for 5,4% and 6,7%, respectively. And at the interaction level (subject*observer) 3,3% and 3,7%. Fixed effects for observed covariates (gender, age, HR, season and medical history of CVD) accounted for 23,1% (SBP variance) y del 20,6% (DBP variance).

Visit-to-visit BPV (or long term BPV) is more significant as a component of BP variance than **intra-visit BPV** (or very short term BPV). The latter could be more influenced by measurement errors and bias. It could also include transient effects like a patient's arousal reaction. The use of a correct measurement method along with performing repeated measures can reduce these errors and biases. Long term BP fluctuations cannot be reduced by means of repeated measures but can be easily controlled when detected. Very short term BPV is generally independent of BP levels.

Magnitudes of BPV (in the long and very short terms) are frequently small but occasionally they can be large enough to exceed the threshold between normotension and hypertension. Their sum can overcome the quantity of 5 mmHg in 50% of the observations or 15 mmHg in 10% of the them or more than 20 mmHg in 5% of the sample. This quantities are similar to those reported as differences between treatment and control groups in anti-hypertensive drug trials (3). They are large enough to influence diagnosis in some patients. Hence, BPV (as well as biases and influential factors affecting it) could have an important influence on diagnosis and treatment prescriptions. Like other authors (4), we found a mild trend of BPV to increase while BP averaged values does. But it was not relevant for clinical purposes.

Individuals, physicians, health authorities and society can interfere to reduce the effects of some well-known cardiovascular risk factors. We labeled them as “Modifiable Cardiovascular Risk Factors”. In this study we observed the following: Hypertension, Dyslipidemia, Diabetes, Smoking, Metabolic Syndrome, Obesity and high waist circumference. All of them showed positive and statistically significant effects on BPV (in both the long and short terms). But, except for Hypertension, these effects were tiny and not relevant for clinical Practice.

We observed fluctuations between hypertensive and normotensive categories along visits of the same worker (visit-to-visit) in 42% of the sample (subjects). Grin et al. reported similar proportions (5). We also found these fluctuations between intra-visit repeated measures of BP in 6% of the visits. Anti-hypertensive treatment, non-adherence to medical treatment or wrong dose titration had no role in these modifications of the diagnosis because those subjects who received any treatment were classified as hypertensive patients in this study.

We found statistically significant differences (all of them with $p < 0.001$) among normotensive, hypertensive and very-high BP ($SBP \geq 180$ mmHg o $DBP \geq 110$ mmHg) subjects for both SBPV and DBPV in both the long and very-short terms. Differences were larger for systolic values and for long term variability. Very-high BP group showed the largest differences (3-4.5 times more). But coefficients of determination were small for visit-to-visit models ($R^2 = 0,16$ for SBPV and $0,11$ for DBPV) and even smaller for intra-visit models ($R^2 = 0,05$ for SBPV and $0,03$ for DBPV). We also found positive and statistically significant ($p < 0,001$) effects for CVRF associated with Dyslipidemia (on BPV) but they were tiny and not useful for clinical Practice. Diabetes, Metabolic Syndrome, Smoking, Obesity and high waist circumference also had, all of them, positive and

statistically significant ($p < 0,001$) effects on BPV. But, again, too small to pay any attention on them.

Conclusions

Main conclusions were: 1) we can design and estimate a dynamic mathematical model of BP including BP variability and both endogenous and exogenous influential factors; 2) BPV size could be large enough to have an important influence on diagnosis and treatment prescriptions; 3) isolated measures carry the risk of making wrong decisions related to diagnosis and treatment; 4) the most suitable models are longitudinal mixed models including numerous BP measurements along with fixed and random effects of the most relevant influential factors; 5) observers often skew BP measurements.

Bibliography

1. Rabe-Hesketh S, Skrondal A. Multilevel and Longitudinal Modeling Using Stata. Third Edit. College Station: Stata Press; 2012.
2. Pickering TG, Devereux RB, Gerin W, James GD, Piepe C, Schlussek YR, et al. The role of behavioral factors in white coat and sustained hypertension. *J Hypertens Suppl.* 1990;8:S141–7.
3. Baguet J, Legallicier B, Auquier P, Robitail S. Updated Meta-Analytical Approach to the Efficacy of Antihypertensive Drugs in Reducing Blood Pressure. *Clin Drug Investig.* 2007;27(11):735–53.
4. Parati G, Ochoa J, Salvi P, Lombardi C, Bilo G. Prognostic Value of Blood Pressure Variability and Average Blood Pressure Levels in Patients With Hypertension and Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2013 Aug 1;36(Supplement 2):S312–S324. Available from: http://care.diabetesjournals.org/content/36/Supplement_2/S312.short
5. Grin JM, McCabe EJ, White WB. Management of hypertension after ambulatory blood pressure monitoring. *Ann Intern Med* [Internet]. American College of Physicians; 1993 Jun 1 [cited 2014 Mar 19];118(11):833–7. Available from: <http://annals.org/article.aspx?articleid=706407>

Keywords

Arterial Pressure, Cardiovascular Diseases, Risk Factors, Mathematical Models, Stochastic Processes.

GUÍA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

AAMI	Advancing Safety in Medical Technology
ACV	Accidente cerebro-vascular
AHA	American Heart Association
AMPA	Auto Medida de la Presión Arterial
ATPIII	Adult Treatment Panel III
BHS	British Hypertension Society
EA	Efectos aleatorios
ECV	Enfermedad cardiovascular
EBB	Efecto de “Bata Blanca”
EE	Errores estándar
EF	Efectos fijos
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
FBBi	Fenómeno de bata blanca inverso
FC	Frecuencia cardiaca
FRCV	Factores de riesgo cardio-vascular
GC	Gasto cardiaco
HAC	Hipertensión aislada en consulta
HBB	Hipertensión arterial de “Bata Blanca”
HSA	Hipertensión sistólica aislada
HTA	Hipertensión arterial
HTAEM	Hipertensión arterial enmascarada
HTA-R	Hipertensión arterial refractaria al tratamiento
HVI	Hipertrofia del ventrículo izquierdo
IAM	Infarto agudo de miocardio
MAPA	Monitorización ambulatoria de la PA
PA	Presión arterial
PAC	PA casual o de consulta
PAD	Presión arterial diastólica
PAS	Presión arterial sistólica
RCV	Riesgo cardiovascular
PmAb	Perímetro abdominal
RA	Reacción de alerta
SHEP	Systolic Hypertension in the Elderly Program
SM	Síndrome metabólico
SNC	Sistema Nervioso Central
SPI	Sociedad de Prevención de Ibermutuamur
VFC	Variabilidad de la FC
VPA	Variabilidad de la PA
VPAS	Variabilidad de la PA Sistólica
VPAD	Variabilidad de la PA Diastólica

INTRODUCCIÓN

Se ha estudiado mucho y desde hace tiempo la fisiología del Sistema Circulatorio y las patologías que afectan al mismo. Entre otros temas, y desde hace algunos años, las comunidades médica y científica vienen prestando gran atención a uno de los problemas de salud más frecuentes. Las enfermedades cardiovasculares, como el Infarto Agudo de Miocardio (IAM) o el Accidente Cerebro-Vascular (ACV), siguen estando entre las causas más importantes de morbilidad y de mortalidad en la mayoría de los países, a pesar de los grandes esfuerzos dedicados a combatirlas. No es necesario repetir aquí, debido al enorme caudal de conocimientos y de literatura que se han publicado al respecto, muchos detalles sobre la enorme importancia de las enfermedades cardiovasculares ni la elevada prevalencia de las mismas ni las consecuencias fatídicas a las que, en último término, abocan a sus portadores.

Diversos factores han sido asociados con un aumento del riesgo de sufrir una enfermedad cardiovascular, los llamados Factores de Riesgo Cardiovascular (FRCV). En la actualidad, la elevada prevalencia de dichos factores en la población ha llevado a algunos autores a considerar las enfermedades cardiovasculares como una auténtica epidemia (1–3) que ha obligado a desarrollar programas de prevención de las mismas.

PRESIÓN ARTERIAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR

El estudio de Framingham analizó de forma prospectiva la relación entre diversos factores de riesgo y las enfermedades cardiovasculares y estudió, desde 1971, el impacto de los diferentes parámetros de medida de la PA, como PAS, PAD y PP, como factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (FRCV). Todos los eventos cardiovasculares, como la enfermedad coronaria, el ictus, la

enfermedad arterial periférica y la insuficiencia cardíaca, mostraron una mayor asociación con la HTA sistólica que con la diastólica, independientemente del sexo y de la edad de los sujetos estudiados (4). Lo mismo sucedió cuando se compararon las relaciones entre el RCV y las elevaciones aisladas de PAS y de PAD. Devereux et al. observaron que existía una correlación muy estrecha entre la PA y el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda (considerado un marcador independiente y precoz del RCV) en sujetos sometidos al constante estrés de una jornada laboral (5). Además, podrían ser más relevantes los efectos asociados a los valores basales de la PA que los debidos a incrementos de la misma ante cualquier estímulo.

Un análisis más detallado mostró que es a partir de los 50 años cuando las presiones sistólicas que superan 140 mmHg se comportan como un FRCV más fuerte que las presiones diastólicas. Actualmente, se tiende a conceder importancia a ambos parámetros, aunque más a la PAS en sujetos con más de 50 años (6,7). Con estos resultados, se disolvían las razones que soportaban la creencia de que la PAD era mejor marcador de riesgo cardiovascular que la PAS y de que los efectos adversos de la HTA se relacionaban, sobre todo, con éste parámetro de la PA. Así, perdió sentido el criterio de que los tratamientos, así como los ensayos clínicos que valoraban la eficacia de éstos, debían de basarse en las cifras de PAD (8). Lógicamente, si la PAS aumenta más que la correspondiente PAD, la PP aumenta. El RCV también aumentará al hacerlo la PP (9). El aumento de la PP (relacionada con la distensibilidad vascular) y la menor capacidad de vasodilatación (relacionada con las resistencias periféricas) podrían ser valiosos para pronosticar el desarrollo de accidentes cardiovasculares en los pacientes hipertensos. Sin embargo, estudios más recientes, que utilizaron datos del NHANES II Mortality Study (10) en uno de los casos y de 61 estudios observacionales en el otro, encontraron que la relación entre PP y RCV dependía de la edad y de los niveles de PAS y de PAD y que éstos

parámetros son mejores predictores de RCV que la PP (11). Los estudios SHEP (12) y SYST-EUR (13) evidenciaron que el tratamiento de la HTA podía reducir la aparición de eventos cardiovasculares, mortales o no. Consecuentemente con dichos resultados, se recomienda reducir la PA en todos los hipertensos, de cualquier edad, a valores inferiores a 140/90 mmHg.

Hipertensión Arterial como FRCV

Como hemos visto, se han encontrado suficientes evidencias que relacionan la elevación mantenida de la PA con la morbi-mortalidad por enfermedad cardiovascular. Su valor como factor de riesgo cardiovascular parece estar bien establecido. Así, la Guía Europea para el control de la HTA de la ESH/ESC del año 2007 destaca la gran importancia que tienen la PA elevada como factor de riesgo de morbi-mortalidad de origen cardiovascular (14). También se ha definido su papel como uno de los factores que más contribuyen al estado general de morbilidad (15).

Algunos autores han propuesto como hipótesis de trabajo que la hipertensión arterial, en sus inicios, podría presentarse como un cuadro hipercinético (con tono adrenérgico, gasto cardíaco y frecuencia cardíaca elevados) para, posteriormente, establecerse un aumento de las resistencias periféricas (16). Es decir, los mecanismos que regulan la PA se irían adaptando progresivamente a los diversos niveles de presión.

Prevalencia de la HTA

Según datos publicados, la HTA afecta a unos 10 millones de sujetos adultos en España (17,18). La prevalencia de la misma varía en función de la edad. Así, puede variar entre el 35% en individuos adultos jóvenes, el 40% en edades medias y hasta el 68% superados los 60 años. Se considera que cerca del 20% de los sujetos presentan PA normal-alta y alrededor del 15% podrían tener PA

normal pero con RCV elevado (19). Los individuos con HTA diagnosticada tan solo representarían una parte de los individuos con RCV elevado asociado a la PA. La hipertensión sistólica aislada (HSA), PAS > 140 mmHg y PAD < 90 mmHg, aparece en un 10-12% de los sujetos en edades medias y aumenta su prevalencia hasta el 30%-40% en sujetos con más de 60 años (17,18).

Diagnóstico de HTA

El criterio diagnóstico seguido para diagnosticar la hipertensión arterial (HTA) en un paciente ha sido establecido por el consenso de expertos en la materia. Éstos han considerado que los valores de PAS iguales o superiores a 140mmHg y/o de PAD iguales o superiores a 90 mmHg, medidos en la consulta, deberían ser considerados como HTA. Estos valores umbral se reducen cuando se utilizan AMPA o MAPA. En la siguiente tabla pueden consultarse la clasificación de los niveles de PA aceptados desde el año 2004 por la ESH-ESC (11).

TABLA 1. CLASIFICACIÓN POR NIVELES DE PA SEGÚN ESH-ESC 2003

PA en mmHg	Normotensión o HTA controlada			HTA		
	Óptima	Normal	Normal-alta	Grado 1	Grado 2	Grado 3
PAS	<120	120-129	130-139	140-159	160-179	≥180
PAD	y <80	o 80-84	o 85-89	o 90-99	o 100-109	o ≥110
Según JNC-72	Normal	Pre-hipertensión		Estadio I	Estadio II	

HIPERTENSIÓN SISTÓLICA AISLADA (HSA)

PA en mmHg	HSA
PAS	≥140
PAD	y <90

Cuando la PAS y PAD de un paciente corresponden a diferentes categorías, deberá aplicarse la categoría más elevada. El diagnóstico de HTA se establecerá

después de valorar dos o más medidas de PA tomadas en dos o más ocasiones separadas entre sí por varias semanas.

Según podemos ver en la tabla 1, la clasificación del JNC-7 sobre manejo de la HTA denomina pre-hipertensión a los valores de PAS/PAD en el rango 120-139/80-89 mmHg (7). Los expertos consideraron que los individuos con valores de PA dentro de dichos rangos podrían beneficiarse de los efectos positivos de cambios tempranos en su estilo de vida que reduzcan los valores de PA y ralenticen la progresión de la HTA (8).

Cuando contrastamos los valores de PA medidos en consulta con los registrados con MAPA, podemos clasificar al paciente, en función de dichos valores, en cuatro categorías excluyentes: **normotenso verdadero, hipertenso sostenido, hipertenso aislado en consulta o hipertenso aislado ambulatorio.**

Parece evidente que el diagnóstico de HTA no debería basarse sólo en medidas de PA aisladas recogidas en la consulta debido principalmente a lo que se ha denominado como “hipertensión aislada en la consulta” o “hipertensión de bata blanca”. Sería más apropiado utilizar, por su correlación pronóstica, el registro de los valores de PA recogidos con MAPA. Sin embargo, su menor disponibilidad, su coste y las ligeras molestias que sufre el paciente limitan bastante su uso en la práctica clínica diaria. Una alternativa más factible puede ser el uso de AMPA. Algunos autores, como Pickering et al. (20) y otros, han desarrollado diversos algoritmos diagnósticos que recomiendan el uso de una u otra técnica de medida en función de los valores observados en las mediciones aisladas en la consulta.

HTA lábil

Se aplicaría este concepto en aquellos casos en los que el sujeto presenta presiones arteriales normales con aumentos de presión episódicos,

independientemente de que éstas sean medidas dentro o fuera del entorno médico (21), y cuyos síntomas desaparecen al estabilizarse espontáneamente la presión. También se ha denominado como “pre-hipertensión”.

Según la opinión de Birkenhager este tipo de hipertensión podría considerarse un cuadro hiperadrenérgico complejo, que cursa con elevación de la PA, de la FC y, ocasionalmente, del gasto cardíaco (GC). Cursa también con un aumento en la secreción de catecolaminas y de renina (22).

En muchos casos, la HTA lábil es como una HTA "borderline" que presenta semejanzas con la reacción de alerta. Se ha observado que, en este estado, predomina una circulación hiperdinámica sobre el aumento de las resistencias periféricas. Es un estado que recuerda al que se produce con el estrés mental. Circunstancias mentalmente estresantes (como, por ejemplo, situaciones nuevas, de cambio, de toma de decisiones o bien aquellas que son percibidas como amenazas) pueden inducir una elevación brusca de la PA. Algunos autores creen que, en personas genéticamente predispuestas, podría producirse una descarga adrenérgica que cursaría con una elevación temporal y limitada de la PA (23).

Pickering et al. encontraron una prevalencia de la HTA lábil del 21% con medidas realizadas en la consulta médica (24). Generalmente se observa en gente joven.

HTA aislada en consulta (HAC)

También se ha denominado con los términos “hipertensión de bata blanca” (HBB) o “efecto bata blanca” (EBB). Aunque algunos autores consideran que dichos términos son ambiguos (8). En algunos pacientes que son normotensos, cuando un profesional sanitario mide su PA en la consulta, encuentra ésta elevada por encima de los valores considerados como normales. Y,

consecuentemente, puede diagnosticar una HTA que, en realidad, no existe. Su origen se relaciona con la reacción de alerta. Este sesgo, o sobreestimación del valor real de la PA, se produce tanto en pacientes normotensos verdaderos como hipertensos sostenidos.

Lo que denominamos hipertensión aislada en consulta se producirá en pacientes que tengan valores de PA próximos al valor utilizado como umbral para diagnosticar HTA (25). Dichos pacientes serán diagnosticados inadecuadamente como hipertensos aunque, con frecuencia, podrán encontrarse en ellos valores de PA normales-altos.

Por lo tanto, las decisiones terapéuticas basadas únicamente en mediciones aisladas de la PA en la consulta pueden estar sesgadas. Se ha observado que, incluso siguiendo estrictamente las recomendaciones de las sociedades científicas relativas a la correcta medición de la PA en consulta, pueden encontrarse entre un 20% y un 25% de pacientes con hipertensión aislada en la consulta (24). Una de las primeras indicaciones de la MAPA fue su uso para realizar el diagnóstico diferencial entre los pacientes con HAC y los verdaderamente hipertensos. Cuando se utiliza el MAPA, el número de pacientes diagnosticados de HTA y el de tratamientos antihipertensivos prescritos tienden a ser menores (26). Un estudio prospectivo realizado por Staessen et al demostró que una menor agresividad terapéutica no reducía el control de la PA, ni empeoraba los parámetros de la masa ventricular izquierda, ni de la calidad de vida de los pacientes hipertensos (13).

Aunque en los primeros tiempos se creyó que la HAC no tenía consecuencias de interés pronóstico, diversos estudios han llevado a la conclusión de que la HAC puede ser un predictor de la aparición futura de HTA. Muchos autores consideran en la actualidad que puede considerarse como un estado de pre-hipertensión con valor pronóstico, ya que muchos de los pacientes se volverán

hipertensos antes de los 5 años. Si bien, su pronóstico es mejor que el de la HTA sostenida (13,27–29), se aconseja mantener una vigilancia periódica de la PA de estos pacientes así como descartar lesiones en órganos diana (8). Además, un meta-análisis la ha relacionado con un mayor RCV a largo plazo (30).

HTA aislada ambulatoria.

Se ha observado otro fenómeno que consiste en que pacientes hipertensos (diagnosticados con MAPA) presentan PA normal cuando la mide un profesional en la consulta. Por ello, fue denominado como “HTA enmascarada” o “fenómeno de bata blanca inverso”, aunque actualmente estas denominaciones no parecen muy afortunadas.

Se considera que puede tener importancia clínica desde que se demostró su relación con un mal pronóstico cardiovascular (31,32). Las mismas conclusiones pronósticas se alcanzaron cuando se utilizó la AMPA para realizar el diagnóstico (33). Algunos estudios muestran que su presencia representa un pronóstico cardiovascular peor que la HAC (34,35).

Su prevalencia se ha estimado en series de pacientes hipertensos y se han obtenido cifras próximas al 10% (36,37). Estas cifras podrían aumentar al medir la PA con MAPA en pacientes que son normotensos en medidas aisladas en consulta (38,39) .

Algunos creen que este fenómeno podría tener su origen en el hecho de que el MAPA se realiza conservando el estado de actividad habitual del paciente mientras que las mediciones en consulta se realizan en reposo.

Hipertensión arterial refractaria

Se ha definido la HA como resistente o refractaria al tratamiento (HTA-R) cuando habiendo empleado un plan terapéutico que incluya medidas

apropiadas que afecten al estilo de vida, más un fármaco diurético y otros dos antihipertensivos (de clases diferentes y a dosis adecuadas) no se consigue reducir la PAS y la PAD a cifras de 140 y 90 mmHg, respectivamente (40).

Se desconoce la prevalencia exacta de HTA-R, en parte por la imprecisión en el diagnóstico. Se han publicado prevalencias de la HTA-R en un rango entre 5 y 30% de la población total de hipertensos, dependiendo de la población examinada. Probablemente la prevalencia real se corresponda con cifras inferiores al 10%. La HTA-R se ha relacionado con riesgo alto de sufrir eventos cardiovasculares y renales (41–44).

Puede ser real o, simplemente, aparente o espuria. La causa más frecuente de la segunda es la falta de adherencia al tratamiento prescrito. Éste es un fenómeno habitual en la población hipertensa mundial y es la causa de las bajas tasas de control de la HTA. Otras causas pueden ser: tratamientos inapropiados, RA persistente con elevación de la PAC, el empleo de manguitos pequeños en brazos grandes, la pseudo-hipertensión (debida a la rigidez arterial por calcificación en los ancianos que impide la oclusión de la arteria braquial). La HTA-R real puede ser causada por: factores asociados al estilo de vida (como obesidad, consumo excesivo de alcohol o de sodio, retención de agua y sodio, resistencia a la insulina y niveles altos de ésta en los obesos), ingestión crónica de sustancias vasopresoras o que retengan sodio, apnea obstructiva durante el sueño, hipertensión secundaria no diagnosticada y daño orgánico avanzado e irreversible (especialmente si afecta a la función renal o si conduce al aumento marcado de la relación luz/pared arteriolar o a una gran reducción de la distensibilidad arterial) (40). También puede encontrarse en estos casos pseudo-tolerancia. Éste término hace referencia a la aparición de mecanismos compensadores que reducen la efectividad de los fármacos antihipertensivos. El principal mecanismo que interviene en la misma es un aumento en el volumen

plasmático. Por ello, en la definición de HTA-R se incluye la presencia de un diurético en el plan terapéutico, si bien los fármacos diuréticos también puede causar pseudo-tolerancia (por estimulación indirecta el sistema renina-angiotensina-aldosterona).

Insulina e HTA

Diferentes estudios han demostrado la asociación entre resistencia a la insulina y la hipertensión arterial (45–48). Modan, en un estudio realizado sobre la población de Israel, demuestra que cuanto más elevados son los niveles de insulina más difícil resulta controlar la PA (49). La insulina puede aumentar la PA por varios mecanismos: estímulo simpático, mayor reabsorción de agua y sodio por el túbulo renal, alteración de los transportadores de membrana y estímulo del proto-oncogen c-myc con la consiguiente hipertrofia del músculo liso vascular (50–53).

HTA en pacientes *dippers* y *non-dippers*

Como vimos en “La dificultad de realizar medidas precisas y exactas de la PA” en la página 46, los valores de la PA experimentan fluctuaciones a lo largo de las 24 horas. Dichas variaciones pueden tener diversos orígenes como, por ejemplo, los cambios entre los estados de actividad y de reposo del sujeto. En un individuo adulto y normotenso, la PA (tanto los valores de la PAS como los de la PAD) puede variar de promedio más de 50 mmHg a lo largo de un día. Estas oscilaciones pueden intensificarse y volverse impredecibles en sujetos con HTA (54).

Durante el periodo de descanso nocturno y en condiciones normales, se produce un descenso de los valores de la PA. Diversos estudios han asociado la ausencia de este descenso nocturno de la PA con un pronóstico cardiovascular negativo en la población general y en sujetos hipertensos (55–59). Dicho

pronóstico parece ser independiente de los valores medios que presente la PA (60).

En función de la proporción del descenso, se clasifica a los pacientes en 4 patrones, a saber: **dipper** (normal), **dipper extremo**, **no dipper** y **riser**. En opinión de Verdecchia, habría que considerar como "non-dippers" aquellos individuos cuya caída nocturna de PA sea inferior al 10% (61). Este investigador encontró en sus estudios una prevalencia de "dippers" del 35%. Además, observó que la masa ventricular izquierda era mayor en las mujeres "non-dippers" que en los hombres. Se cree que la prevalencia de dicha ausencia puede estar entre el 40% y el 60% de los hipertensos. El pronóstico de morbi-mortalidad cardiovascular es peor para los pacientes clasificados como "no dipper" o "riser". El "dipper extremo" también suele asociarse a la presencia de enfermedad cardiovascular, aunque ésta pueda ser clínicamente silente. En pacientes diabéticos, se ha observado un patrón "no dipper" previo al desarrollo de nefropatía y de HTA. En pacientes normotensos (según las medidas tomadas en clínica) pero con enfermedad vascular diagnosticada, se ha observado una pérdida de dicho descenso nocturno. Se ha relacionado el patrón "no dipper" en sujetos hipertensos con lesiones de órganos diana, como: hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad vascular cerebral silente, incremento de la albuminuria y deterioro de la función renal (54).

Se han encontrado patrones anormales con mayor frecuencia en los siguientes grupos de pacientes hipertensos: con HTA secundaria, con HTA refractaria, ancianos, diabéticos, con daño orgánico (HVI, Micro-albuminuria), con Síndrome Metabólico, con pre-eclampsia o con apnea obstructiva del sueño. En algunos pacientes, la falta de caída nocturna puede deberse a la mala calidad del sueño nocturno. Para diferenciar a estos pacientes de aquellos que no tienen caída nocturna independientemente de la calidad de su descanso, es útil observar la

FC. En el caso de los pacientes con mala calidad del sueño la FC no disminuye de forma apreciable. En el caso de los que verdaderamente no tienen caída nocturna si desciende la FC (23).

A pesar de todo lo expuesto, las evidencias no son suficientes como para que las guías clínicas haga recomendaciones al respecto debido a que sólo se han realizado estudios observacionales y no ensayos clínicos que demuestren los beneficios de modificar estos patrones. Además, existen limitaciones de los métodos utilizados para su estimación y su reproductibilidad es pobre (62–64). Se admite, en cambio, que las alteraciones del patrón vigilia-sueño pueden marcar a pacientes con RCV más elevado y, por ello, se incluye la normalización del mismo como objetivo terapéutico en los pacientes hipertensos (8).

Normalización nocturna de HTA

En muchos sujetos, la PA puede regresar a valores normales durante la noche independientemente de los valores de PA que hubieran presentado durante el día. Generalmente, los pacientes diagnosticados como hipertensos leves serán los que tendrán una mayor probabilidad de normalizar su PA durante la noche. Según algunos autores, la PA nocturna está controlada en un 27% de los pacientes con hipertensión ligera. Los sujetos con hipertensión moderada-alta, tan sólo de forma excepcional, mostrarán la presión diastólica nocturna controlada (23).

La PA es un parámetro difícil de medir

A pesar de todos los avances científicos y tecnológicos alcanzados hasta ahora, una de las mayores dificultades que encontramos para conocer y controlar la PA es conseguir mediciones fiables y consistentes de la misma, no importa cuál sea el método empleado. Consecuentemente, también nos enfrentamos a una gran dificultad para diagnosticar y tratar correctamente la Hipertensión Arterial

(HTA). No resulta fácil establecer unos criterios diagnósticos que sean fiables, consistentes y fáciles de aplicar en la práctica clínica diaria.

Los sistemas biológicos, el ser humano entre ellos, presentan comportamientos dinámicos a lo largo del tiempo y están sometidos a los efectos de múltiples factores y a las consecuencias de sus interacciones con el entorno y con otros sistemas. No podemos separar al sistema de su variabilidad sino que deberá ser estudiado y entendido incluyendo a ésta. Los modelos deterministas nos proporcionan una aproximación a la realidad, pero no se ajustan bien a la misma. Al describirlos y modelarlos es necesario contar con su gran variabilidad ya sea en el tiempo, entre la población y entre circunstancias siempre cambiantes. También deberemos de tener en cuenta cierto grado de aleatoriedad debida a factores desconocidos o a influencias puntuales. Dicha aleatoriedad puede reclamar nuestro interés o ser ruido que confunde y deberemos descartar. La PA es un buen ejemplo de un parámetro que mide el funcionamiento de un sistema biológico que varía continuamente de forma dinámica y que está sometido a la influencia de diversos factores y también a cambios aleatorios. Las decisiones diagnósticas y terapéuticas deberán basarse en modelos que incluyan todos estos aspectos y no en modelos más simples y deterministas ni en los conocidos puntos de corte prefijados.

Historia

Stephen Hales fue el primero en medir la PA a un caballo en 1733. Lo consiguió determinando la altura que alcanzaba una columna de mercurio en un tubo de cristal, conectado directamente con la sangre circulante del animal a través de una cánula. Con este sistema pudo medir la PA, comprobar que se mantenía más o menos constante (a pesar de la variabilidad que le es propia) a lo largo del tiempo y calcular su valor medio. Más tarde sería Poiseuille quien enunció que las arterias periféricas (vasos de menor calibre) oponían resistencia al flujo

de la sangre. Scipione Riva-Rocci dió a conocer su esfigmomanómetro neumático en 1896 y realizó el primer intento de aplicarlo a la clínica. Algunos años más tarde, en el año 1905, sería el ruso Korotkoff quien publicase un método que permitiera el estudio de la presión sanguínea. El método es sobradamente conocido hoy en día y utiliza la identificación de 5 tonos audibles relacionados con el flujo de la sangre.

A pesar de los grandes avances conseguidos desde entonces en el estudio de la PA, todavía nos enfrentamos, tanto en el momento de realizar el diagnóstico como a la hora de realizar el seguimiento y el control de la misma, a un problema relevante: **la presión arterial (PA) es muy difícil de medir con precisión.**

Medir la Presión Arterial

Una de los actos médicos más habituales, importantes y sencillos en la clínica diaria es medir la PA de los pacientes. Con ello, se pretende evaluar el estado hemodinámico general del paciente y descubrir si existen desviaciones de lo que debe de ser el funcionamiento normal del sistema circulatorio, por ejemplo en el ritmo cardiaco o en los valores de PA. En determinados pacientes, el especialista mide las presiones y otros parámetros hemodinámicos para evaluar, de forma más localizada, la presencia y la repercusión de lesiones en el sistema circulatorio.

Lo cierto es que esta exploración, a pesar de su importancia, sencillez y frecuencia de uso, no se realiza habitualmente con el grado necesario de fiabilidad ni siguiendo los métodos estándar recomendados por las sociedades científicas. Al medir la PA, intervienen diversos factores que pueden influir sobre los valores registrados como son: el observador que realiza las medidas, el lugar donde se realizan, el estado del paciente (en reposo, activo, dormido,

durante el esfuerzo físico o mental), la técnica de medida empleada, los dispositivos y su calibración y la arteria elegida.

Los parámetros que generalmente se estiman son: el nivel medio de PAS y de PAD, la variación diurna de la PA y la variabilidad intrínseca de la misma. También se recoge, habitualmente, la frecuencia cardíaca.

A lo largo de los años, se han desarrollado diversos métodos para medir la PA. Algunos de éstos son métodos invasivos otros no. Todos ellos presentan ventajas y desventajas y deberá ser el clínico quien valore la mejor opción en cada caso y momento. En todo caso, para manejar de forma óptima a un paciente con riesgo cardiovascular, es básico realizar una medición correcta de su PA. Revisaremos, a continuación, las técnicas más habituales.

Métodos de medición de la PA

Determinación de la PA en consulta

Las medidas de la PA realizadas de modo eventual por cualquier persona, ya sea personal médico, de enfermería, el propio paciente o cualquier otra persona perteneciente o no al ámbito sanitario, es lo que conocemos como **PA casual o de consulta (PAC)**. Se realiza con la ayuda de un esfigmomanómetro –de mercurio, digital o de otro tipo—con un manguito de presión y un fonendoscopio.

Buena parte de los conocimientos clínico-epidemiológicos y de morbilidad que poseemos en la actualidad sobre la PA se han logrado gracias a estos registros casuales (16). Es, por otra parte, la práctica más habitual, sencilla, extendida, barata y accesible en la mayor parte de los casos. De ahí su gran importancia.

Sin embargo, las mediciones realizadas con estos métodos son poco reproducibles debido, sobre todo, a tres aspectos: la gran variabilidad de la PA, la precisión limitada de las estimaciones indirectas que se realizan con estas técnicas y la modificación iatrogénica de la PA. El primer aspecto tiene su origen en múltiples circunstancias internas y externas al paciente que pueden influir sobre la PA, como por ejemplo el estado físico (65) y emocional del paciente, su actividad, la temperatura ambiente, etc. El segundo aspecto se relaciona con la técnica empleada que mide de forma indirecta la PA. En este aspecto, una de las fuentes más importantes de inexactitud puede ser el propio observador (66), aparatos mal calibrados, manguitos inadecuados, etc. El tercer aspecto es el más difícil de controlar, ya que se debe a la reacción de alerta que pueden experimentar los pacientes cuando les miden la PA y , también, a la influencia que ejerce sobre los mismos la presencia del profesional sanitario que realiza la toma. Este fenómeno se ha denominado como “Efecto de Bata Blanca” (67).

El cumplimiento de las recomendaciones para la correcta medición de la PA de las guías clínicas de las sociedades científicas persigue reducir esta variabilidad y las desviaciones comentadas, y obtener medidas más precisas y cercanas a las que se obtienen con otros métodos.

MEDIDAS TOMADAS EN EL BRAZO

Es un método indirecto, no invasivo, rápido y fácil de aplicar. Muy utilizado en la clínica diaria. Para realizarlo se utiliza un esfigmomanómetro con un manguito hinchable, una pera que permite inflarlo y un fonendoscopio. Se coloca el manguito en la parte media del brazo sobre la arteria humeral y la campana del fonendoscopio también sobre ésta, pero distal con relación al manguito. Las dimensiones del manguito dependerán de la anchura del brazo. Deberá de ser un 20% más ancho que el diámetro del brazo (68). Si no se tiene en cuenta esto,

la PA puede resultar sobreestimada en el caso de que el manguito sea demasiado estrecho, o bien subestimada si es demasiado ancho.

Al inflar el manguito, se produce una contrapresión sobre la arteria humeral. Mientras dicha contrapresión es superior a la PA sistólica, la arteria se mantiene ocluida, no hay flujo sanguíneo y se percibe el **silencio auscultatorio**. Cuando la misma tiene un valor entre la PAS y la PAD, la arteria se abre y ocluye intermitentemente, la sangre fluye de forma discontinua y turbulenta produciendo **sonidos** que se perciben con la auscultación. Por último, cuando es inferior a la PAD, la arteria permanece abierta todo el tiempo, la sangre fluye de forma laminar y no produce ruidos. Se vuelve al **silencio auscultatorio**. También pueden percibirse cambios en los sonidos escuchados en las diferentes fases del proceso. Los denominados ruidos de Korotkoff.

Con este método pueden valorarse la presencia de presiones arteriales anormalmente elevadas o bajas y asimetrías en las presiones entre diferentes miembros. Éste es el método que se ha empleado en el presente estudio.

MEDIDAS TOMADAS EN LA PIERNA

En este caso, colocaremos el manguito en el tercio inferior de la pierna y auscultaremos una arteria en un punto distal, con relación al mismo, utilizando un sensor Doppler.

Con este método, podemos calcular el denominado **índice tobillo-brazo** que permite valorar la circulación sanguínea que llega a los miembros inferiores mediante la comparación entre las presiones arteriales medidas en los miembros superior e inferior. El mismo se define como la relación que existe entre las presiones arteriales medidas en la arteria pedia, o en la tibial posterior, (tobillo) y en la arteria braquial (brazo). Se calcula mediante la fórmula siguiente:

$$ITB = PAS_{\text{tobillo}} / PAS_{\text{brazo}}$$

En el caso de que exista patología vascular en el miembro inferior, los valores que tome este índice se relacionarán con la gravedad de la arteriopatía. Así, valores entre 0,9 y 1,3 se consideran normales. Por debajo de 0,9 se relaciona con diversos grados de arteriopatía de los miembros inferiores.

La rigidez arterial conduce a una sobreestimación de la PA, por ejemplo en el caso de enfermos diabéticos, con insuficiencia renal o con enfermedad de Mönckeberg. En, aproximadamente, el 20% de pacientes con diabetes no es posible medir la PA en tobillo. En estos casos, puede utilizarse un método cuyas medidas sean independientes del estado de las paredes vasculares (69). Así, podemos medir la presión digital colocando un manguito de 1 cm de ancho en la base de un dedo del pie y utilizando, como sensor, un transductor Doppler láser o ultrasónico o un indicador de pletismografía.

MÉTODO RECOMENDADO POR LAS SOCIEDADES EUROPEAS DE HIPERTENSIÓN Y DE CARDIOLOGÍA

Las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología, en sus guías clínicas para el manejo de la hipertensión arterial (del año 2003 y revisada en los años 2007, 2009 y 2013), recomiendan un procedimiento para realizar las mediciones de la PA que pretenden reducir al mínimo los errores y los efectos no deseables (14,40,70,71). El procedimiento propone seguir cuidadosamente las siguientes recomendaciones:

- 1.- Antes de iniciar las mediciones, permitir que el paciente repose sentado durante 3-5 minutos en una habitación tranquila.
- 2.- Recoger, al menos, dos mediciones separadas por 1-2 minutos y una tercera si las dos primeras se diferencian mucho. Considerar el empleo de la media de ambas medidas.

- 3.- En sujetos con arritmias, repetir varias veces las mediciones para aumentar su exactitud.
- 4.- Utilizar un manguito con una bolsa hinchable estándar de 12-13 cm de longitud y 35 cm de anchura. Para brazos gruesos (mayores de 32 cm de circunferencia) o muy delgados (y niños) disponer de manguitos apropiados (de mayor y menor tamaño, respectivamente).
- 5.- Colocar el brazalete a la altura del corazón (cualquiera que sea la posición del sujeto).
- 6.- Cuando se utilice auscultación, utilizar los ruidos I (aparición) y V (desaparición) de Korotkoff para identificar las presiones sistólica y diastólica, respectivamente.
- 7.- En la primera visita, medir la PA en los dos brazos para detectar diferencias por patología vascular periférica. En caso de detectarlas, tomar como valor de referencia el más alto.
- 8.- En la primera visita de aquellos sujetos en los que se sospeche o sea frecuente la presencia de hipotensión ortoestática, como en sujetos de avanzada edad o diabéticos, medir la PA 1 y 3 minutos después de que se pongan de pie.
- 9.- Medir la frecuencia cardíaca por palpación del pulso (durante 30 segundos) en posición sedente, después de realizar la segunda medida de la PA.

VALOR PRONÓSTICO DE LA PA MEDIDA EN CONSULTA

Actualmente contamos con evidencias consistentes, provenientes de diversos estudios observacionales y de intervención, que muestran la relación fuerte y continua que existe entre los niveles medios de la PA registrados en la consulta y el riesgo de morbilidad y mortalidad de origen cardiovascular así como con la

mortalidad en general (72,73). Las evidencias disponibles a partir de ensayos clínicos nos muestran, también, que la reducción de las cifras de la PA obtenidas en la consulta, mediante la aplicación de las terapias adecuadas, es una medida efectiva para reducir tanto la morbilidad como la mortalidad, independientemente de la clase de fármacos empleados. Además, se ha observado una relación directa entre el grado de reducción de los valores de PA (de consulta) y la magnitud de la reducción del RCV (74,75).

LIMITACIONES DE LA PA MEDIDA EN CONSULTA

Las medidas aisladas en consulta presentan algunas limitaciones bien conocidas. En primer lugar, no permiten hacer un registro de las fluctuaciones continuas que muestran de los valores de la PA. En segundo lugar, se trata de una técnica que carece de una gran precisión en las medidas y que depende excesivamente de la habilidad y de las decisiones que tome el observador (preferencia de dígitos, diferencias en los criterios y de métodos aplicados y otros sesgos debidos al observador y a los dispositivos empleados). Además, el “Efecto de Bata Blanca” puede ser otra fuente de sesgos y errores. Por último, no suele recoger los valores de PA durante un largo periodo de tiempo ni durante los periodos de actividad y de reposo habituales del sujeto.

La aplicación de técnicas de monitorización de la PA fuera de la consulta (como MAPA y AMPA) ha llevado a las siguientes conclusiones:

1. La PA media registrada en las condiciones habituales de la vida puede ser mejor predictora de eventos cardiovasculares que las medidas aisladas en la consulta.
2. La magnitud de las fluctuaciones a lo largo del tiempo pueden suministrar información adicional, independiente y con valor pronóstico.

Monitores no invasivos

Los sistemas no invasivos (con un sensor que se coloca en un dedo) han permitido realizar la monitorización de la PA registrando los valores latido a latido. Con estos sistemas podemos observar algunos de los componentes de la variabilidad de la PA, como por ejemplo: la variabilidad aleatoria, la diaria o la noctemeral. Para ello, los intervalos entre las lecturas no deberían superar a 15 min.

Registros intra-arteriales

También podemos realizar el registro de la PA latido a latido utilizando sistemas intra-arteriales. Con ellos, es posible obtener el análisis espectral de la variabilidad a corto plazo. Por su carácter invasivo, no pueden utilizarse en los seguimientos habituales de la PA, sino solamente en casos excepcionales y en un entorno adecuado.

Monitorización Ambulatoria de la PA (MAPA)

Como hemos visto anteriormente, la PA es un parámetro que varía a lo largo del día y también lo hace como respuesta a la influencia de diversos factores ambientales y a otros que son propios del sujeto. Esta característica llevó a los científicos a desarrollar técnicas que permitieran registrar los valores de la PA a lo largo de las 24 horas. De este modo, se creó lo que se ha llamado Medida Ambulatoria de la PA (MAPA). Para realizarla, se utilizan dispositivos automáticos invasivos (medición continua) o no invasivos (medición discontinua). Dichos dispositivos miden y registran la PA y la frecuencia cardiaca (FC) a lo largo de un periodo de tiempo previamente determinado (generalmente de 24h) y a intervalos programados con anterioridad (76). Existen también técnicas que permiten la medición continua no invasiva latido a latido. Por lo tanto, esta técnica requiere el empleo de aparatos de registro

automáticos y portátiles que permiten, además, que el portador mantenga una vida casi normal durante las 24 horas (77).

Esta técnica ha tenido una influencia muy relevante sobre los criterios diagnósticos y terapéuticos aplicados al control de la PA dentro del rango de valores considerados normales. También ha permitido conocer mejor las variaciones que presenta la presión arterial (78), así como evitar efectos como el denominado “Fenómeno o Efecto de Bata Blanca” (EBB). Dichas variaciones, así como el EBB, justifican el empleo clínico de la monitorización ambulatoria porque ésta permite superar los errores causados por ambos (79). Diversos autores (80,81) creen que los registros ambulatorios de la PA durante un día completo evitan el EBB y son más reproducibles. Sin embargo, este método es más caro, menos extendido, menos accesible y más incómodo para el paciente que la medida casual.

Por su importancia y por las ventajas que puede aportar, revisaremos un poco más a fondo esta técnica.

HISTORIA DEL DESARROLLO DE LA MAPA

La técnica de la MAPA fue introducida por Riva-Rocci y Korotkov. El primer aparato semiautomático de registro de la PA no invasivo para uso ambulatorio fue desarrollado por Allen Hinman, Bernard Engle y Arthur Bickford, según la propuesta de Maurice Sokolow, en San Francisco (EE.UU.) en 1960. El primer trabajo publicado apareció en 1962 (82). La primera medición ambulatoria de la PA fue realizada en Oxford en 1966 (83). Fue Sokolow quien publicó en 1966 las correlaciones entre los valores de la PA, medidas tanto de forma casual como con un aparato portátil, y las lesiones observadas en órganos diana de enfermos de hipertensión esencial (84). En este trabajo se mostraba que existía una mejor correlación entre las lesiones observadas en los órganos diana y los valores de la PA tomados con MAPA que entre las mismas y los valores tomados

con mediciones casuales en consulta. Sería a finales de los años sesenta cuando en el laboratorio del Dr. Pickering, en Oxford, Frank Stott diseñó un aparato capaz de monitorizar automáticamente los valores de la PA. Con dicho aparato se realizaban mediciones intra-arteriales utilizando un catéter de nailon que se insertaba en la arteria braquial. En 1973 se hicieron públicos los resultados de esta experiencia.

El nuevo sistema aportó importantes ventajas y permitió aumentar nuestros conocimientos sobre la PA. Con el mismo, pronto resultó evidente que la PA estaba sujeta a constantes fluctuaciones provocadas por diversos factores como son por ejemplo: la presencia del médico o del ATS (publicado por Pickering en 1968 y por Mancia en 1983), conducir un coche (publicado por Littler en 1973), tener relaciones sexuales (publicado por Littler en 1974), etc. Esta técnica, además, facilitó la valoración de la eficacia y de la duración del efecto de fármacos antihipertensivos (85). Por otro lado, al permitir el registro de los valores de la PA a lo largo de las 24 horas, se ha podido caracterizar su perfil tanto nocturno como diurno (86).

REVISIÓN DEL DIAGNÓSTICO DE HTA CON MAPA

La técnica de la MAPA ha permitido determinar mejor el diagnóstico de HTA. En un estudio realizado por Grin et al. se cambió el diagnóstico inicial de HTA al 41% de los pacientes estudiados. También se decidió cambiar el tratamiento antihipertensivo en un 46% de los mismos (87). Por otro lado, permite valorar mejor la respuesta a diferentes tratamientos (88) y eliminar los falsos hipertensos o pacientes que sufre el "Efecto de Bata Blanca". Dichos pacientes muestran una PA más baja cuando se mide con MAPA que cuando se determina con la medición aislada (89) y con frecuencia no admiten terapias farmacológicas. Al ser, la toma casual de la PA, una medida puntual de la misma, puede estar influida por el EBB y por otros factores. Con el empleo de la MAPA

suelen obtenerse valores de PA más bajos que los registrados utilizando la medida casual en consulta (90). La PA media, calculada a partir de un registro de 24 horas con MAPA, suele ser alrededor de 15 mmHg inferior a la que se registra en las medidas en consulta. La American Heart Association (AHA) ha llegado a reconocer que las medidas tomadas con MAPA pueden ser mejores que las obtenidas en consulta para realizar pronósticos y también para detectar el EBB (91). Con frecuencia, este fenómeno se invierte en individuos normotensos.

Cuando comparamos los valores de PA obtenidos por un profesional en la consulta con los valores registrados con esta técnica, encontramos una mayor correlación de los segundos con las evidencias de lesión en órganos diana, como sugieren algunos estudios (92). Además, se han realizado estudios prospectivos de morbilidad cardiovascular (31,55,56,93–97) que muestran una mayor utilidad de los valores obtenidos con MAPA, posiblemente porque se evitan las reacciones de alerta y los errores e imprecisiones propios de las medidas en consulta.

A pesar de todo lo dicho anteriormente, cuando se realiza correctamente una medición por un observador que no sea médico, los valores obtenidos se aproximan mucho a los que registra la MAPA y presentan una mayor correlación con la albuminuria y con la hipertrofia ventricular (98).

INDICACIONES DE LA MAPA

Las indicaciones generalmente admitidas son las siguientes: HTA aislada en consulta y “Efecto de Bata Blanca”, HTA aislada ambulatoria, HTA refractaria, HTA episódica, hipotensión con tratamiento antihipertensivo, valoración de cambios en la terapia prescrita y disfunción del sistema autónomo en pacientes diabéticos.

Lo ideal sería hacer registros de 48 horas para descartar el llamado “efecto MAPA”. Se ha observado, durante las primeras horas posteriores a la colocación del MAPA, una elevación de la PA. Como esto a menudo no es factible, se recomienda efectuar, al menos, el registro de 24 horas.

Auto-medida de la PA en el propio domicilio (AMPA)

Con esta técnica, es el propio paciente quien realiza las mediciones de la PA en su propio domicilio. Los modernos dispositivos automáticos han permitido la difusión de la misma. Se ha observado, en diversos estudios, que los valores obtenidos con este método correlacionan mejor con la afectación de los órganos diana, con factores de riesgo cardiovasculares y con la morbilidad cardiovascular que los obtenidos por un profesional sanitario con la medida de consulta (33,99,100).

Para que esta técnica sea útil y fiable, es preciso que se cumplan las siguientes condiciones:

1. Que el paciente sea debidamente entrenado y siga estrictamente las recomendaciones.
2. Que los dispositivos empleados superen los protocolos de la Sociedad Británica de Hipertensión (BHS) o bien los de la Asociación para el Progreso de la Instrumentación Médica (AAMI) o el Protocolo Internacional elaborado por la Sociedad Europea de Hipertensión.
3. Que el personal sanitario mantenga un papel activo con relación a los pacientes durante el proceso. Dicho personal deberá entrenar al paciente, proporcionarle las recomendaciones oportunas y asegurarse de que el equipo es el adecuado y está correctamente calibrado.

Aunque esta técnica aporta menos información sobre las fluctuaciones de la PA que la MAPA, permite obtener medidas fuera de la consulta en condiciones más parecidas a las habituales y con mayor frecuencia y exactitud que las de consulta. Y, además, permite registrar las medidas en diversos intervalos de tiempo, ya sea varias veces a lo largo de un mismo día, en varios días seguidos, en semanas, meses o años. También permite evitar la reacción de alerta asociada a la presencia del médico.

Se ha observado que el promedio de las auto medidas realizadas durante varios días puede tener valor para predecir la aparición de eventos cardiovasculares.

Valor pronóstico de la monitorización de la PA fuera de la oficina

Los valores de la PA registrados con los métodos AMPA y MAPA han permitido dos hallazgos importantes. En primer lugar, que los valores medios de la PA registrados en las condiciones habituales de la vida diaria pueden ser mejores predictores del RCV que las medidas aisladas en consulta. En segundo lugar, que la amplitud de las fluctuaciones que muestran los valores de la PA a lo largo del tiempo pueden aportar información adicional con valor pronóstico independiente con relación a las medidas aisladas en consulta y, también, a los niveles medios de registros ambulatorios.

Valores normales de la PA

Medida casual en consulta

En un adulto joven, en reposo y en decúbito, los valores de la presión arterial aórtica o humeral considerados normales son los siguientes:

- Presión Arterial Sistólica (PAS): 110-140 mmHg (17 kPa).
- Presión Arterial Media (PAM): 70-95 mmHg (11 kPa).
- Presión Arterial Diastólica (PAD): 60-90 mmHg (9 kPa).

La PA puede ser más elevada en el caso de que exista arterioesclerosis (69,101). Los valores que superen el umbral de 140 mmHg, para la PAS, o los 90 mmHg, para PAD, se consideran un signo suficiente para diagnosticar **hipertensión arterial** (HTA).

MAPA

Se ha aceptado como límite de normalidad el promedio de valores durante el período diurno < 135/85 mmHg (91,102). Otros autores proponen aún límites más bajos de normalidad: 130/80 mmHg (103). Las directrices europeas de la ESH-ESC 2003 (104) propusieron como parámetro de evaluación el promedio de presión en las 24 horas (por su mejor correlación con la lesión de órgano diana), y con un límite de 125/80 mmHg. La iniciativa ha sido acogida con alguna polémica debido a la dificultad de interpretar este promedio de vigilia-sueño y por ser menos reproducible (102). Tampoco fue refrendada por un informe de la AHA del año 2005 (91).

AMPA

Los límites de normalidad han sido fijados por las Sociedades científicas arbitrariamente en valores inferiores a 135/85 mmHg porque se considera que la PA medida con AMPA es unos 5 mmHg inferior a la obtenida en la consulta. También se han establecido como valores óptimos los que sean inferiores a 130/80 mmHg (105).

La dificultad de realizar medidas precisas y exactas de la PA

La intervención del observador influye de algún modo en las observaciones y en las medidas realizadas y también sobre el sujeto observado. Ha pasado más de medio siglo desde que Ayman y Goldshine observaron diferencias en las medidas de la PA. Desde entonces, se ha comprobado en numerosas ocasiones que las medidas de la PA varían en un mismo sujeto en función de la persona

que los mida. La PA es un parámetro fisiológico variable sobre el que pueden influir diversos factores como son: los bio-ritmos propios del organismo, factores ambientales y emocionales y los períodos de actividad y reposo que originan cambios característicos de cada sujeto (78). Es sobradamente conocida la gran variabilidad de dichos valores en pacientes que sufren hipertensión arterial. Por todo ello, una medida aislada de la misma no refleja con precisión sus valores reales. Sin embargo, la decisión de iniciar un tratamiento contra la HTA se basa únicamente en los valores medidos de la PA (de forma generalmente aislada) a pesar de que la fiabilidad de los mismos, como hemos visto, puede llegar a ser cuestionable con demasiada frecuencia. Los médicos pueden tomar decisiones terapéuticas basadas en unas cifras poco precisas e inexactas de la PA (23). Por otro lado, el tratamiento de la HTA conlleva un elevado coste económico ya que es preciso tratar a un gran número de individuos para evitar complicaciones en unos pocos. Además, hay que tener en cuenta los costes asociados al riesgo de sufrir los efectos adversos asociados tanto a las terapias farmacológicas como a las psicológicas.

Con mucha frecuencia, se obtienen diferencias entre dos medidas consecutivas de la PA, incluso aunque se hayan observado escrupulosamente las recomendaciones de las Sociedades Científicas (106). No se conocen bien los mecanismos fisiológicos relacionados con este suceso. Entre las causas posibles podríamos sospechar de: errores de medición, ya sean debidos al método empleado o a los dispositivos utilizados, a variaciones aleatorias o a factores intrínsecos al paciente.

Otros factores que pueden influir sobre la variabilidad de la PA son: el sexo del paciente o del observador, la edad, la categoría profesional del observador, el lugar donde se realiza la toma, la postura del paciente, actitudes y hábitos (como hablar, fumar o ingerir ciertas sustancias), etc.

Hemos visto diversos factores que influyen en la variabilidad de la PA pero todavía tenemos que hablar de otro factor muy importante que aumenta la dificultad de medir la misma. Se trata de la reactividad de la PA o Reacción de Alerta (RA). Las reacciones psicológicas inducidas o influidas por la presencia del médico o de la enfermera durante la medición de la PA pueden ser suficientemente intensas como para provocar la alteración sistemática de los valores registrados. Estos cambios de los valores de la PA son conocidos como "fenómeno o efecto de bata blanca" (79). Las lecturas convencionales de la PA están influidas por este fenómeno (107) y se caracterizan por una gran variabilidad, aspecto que limita su reproductibilidad (108). Con frecuencia, dichas lecturas se obtienen en un entorno médico en el que el paciente se siente extraño o algo incómodo. Los valores registrados en estas condiciones difícilmente pueden reflejar los valores de PA que son habituales en un paciente a lo largo del día.

VARIABILIDAD DE LA PA COMO FRCV

Uno de los aspectos sobre el que ha puesto el foco la comunidad científica es la Variabilidad de la PA (VPA). Según Pickering, teniendo en cuenta que los sistemas biológicos son, en general, más vulnerables a la presión dinámica que a la estática, podemos presuponer que tanto la labilidad de la PA como el nivel de la misma sean FRCV (79). Es decir, debemos de prestar atención no sólo a los niveles habituales de la PA sino, también, a los cambios de los mismos. Es decir, a la Variabilidad de la Presión Arterial (VPA).

Variabilidad de la PA y riesgo cardiovascular

Antecedentes

Algunos científicos como Kain y Sokolow ya advirtieron en la década de los años 60 de la relación que existía entre los valores de la PA medida en consulta y el Riesgo Cardiovascular (RCV) (84,109); bastantes años más tarde Perloff indicó que la correlación entre ambos es más alta cuando se calcula con la media de los valores de la PA a lo largo de 24 horas (93). También observó que dichos valores registrados a lo largo de 24 horas se correlacionaban con las lesiones vasculares propias de la HTA mejor que los valores de la PA registrados de forma aislada en la clínica. Por la misma época, Parati, en un estudio transversal, encontró que existía correlación entre las lesiones cardiovasculares, las secuelas de la HTA y la variabilidad de la misma (110). Posteriormente, Devereux observó una correlación clara y con valor pronóstico entre la hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) y la PAS diurna (111). Para Conway la variabilidad misma puede ser, en parte, una expresión de la lesión de los órganos diana (112). Ésta aumenta con la edad y con la elevación de los niveles de PA; y podría ser causada por la pérdida de elasticidad de las arterias y de la función de los barorreceptores (113,114).

Queda la duda de saber si la variabilidad es la causa o bien el efecto del daño vascular. Para Frattola los factores más importantes relacionados con las lesiones cardiovasculares son: los niveles de PA (medidos de forma aislada en consulta), la presencia de lesiones y la variabilidad a largo plazo. La variabilidad intrínseca (expresada como la desviación típica de los valores medios de PA registrada cada media hora) constituye un determinante pronóstico independiente para el desarrollo de accidentes cardiovasculares (115).

Variabilidad de la PA y lesión de órganos diana

La HTA se ha asociado con un aumento de la incidencia de morbilidad-mortalidad de origen cardiovascular y/o renal en la población en general (72,116,117). La elevación mantenida de las cifras de PA puede causar lesiones en los llamados órganos diana. Y, según parece, la VPA podría estar relacionada con éstas.

Se ha observado que una variabilidad aumentada de la PA entre visitas en un mismo individuo eran predictores de enfermedad cerebro-vascular (118–121) y de eventos coronarios mortales y no-mortales (120–123) y también de la mortalidad por cualquier causa (124). Dichas observaciones se hicieron en ensayos clínicos longitudinales, relacionados con el estudio de la hipertensión, que registraron valores de la PA medidos con los medios habituales en consulta. Otros estudios han mostrado que los valores crecientes, entre visitas, de la VPA se asocian con una incidencia y una prevalencia más elevadas de lesiones en órganos diana. Así, se ha observado que son más frecuentes las lesiones, alteraciones y disfunciones en el corazón (125), en el cerebro (126), a nivel renal (127,128), en los grandes vasos (129), en los pequeños vasos (127,128) y en el endotelio vascular (130). En dichos estudios, la VPA se midió como la desviación estándar de las medidas registradas o, bien, como el coeficiente de variación de la media para los pacientes con tratamientos. Los resultados hallados eran independientes de los valores medios registrados de la PA.

Palatini et al. hallaron una correlación positiva significativa entre la presencia de lesiones de órganos diana (especialmente las localizadas en el fondo de ojo) y la VPA (medida como la desviación estándar de la PA) (131). Sin embargo, estos mismos autores no encontraron una correlación entre la VPA y el aumento de la masa del ventrículo izquierdo. También encontraron una correlación

significativa entre la presencia de picos en los valores de la PA y la existencia de lesiones orgánicas secundarias a la HTA.

La relación entre la variabilidad de la PA (registrada con MAPA durante el período diurno) y la patología cerebrovascular fue puesta de manifiesto en unos estudios de Sander et al. (132,133). En dichos estudios, los pacientes que presentaban una VPA (considerada como la desviación estándar de los valores registrados cada media hora) aumentada (> 15 mmHg) presentaban también un mayor grosor de la íntima carotídea en relación con pacientes que tienen la misma PA media pero menor variabilidad. Estos autores concluyeron que la VPA era el mejor predictor del grosor de la pared de la carótida.

Por ello, algunos autores, como Robles (78), creen que la valoración de la misma debería de ser una de las exploraciones habituales en los enfermos que presenten dichas lesiones.

Reacción de alerta y RCV

Un factor que influye en la aparición de la coronariopatía y en la aterogénesis es la reacción de defensa y la elevación del tono simpático que le acompaña. Se ha observado que pacientes con HTA límite presentan, con frecuencia, un exceso de peso y también cifras elevadas de colesterol, de triglicéridos y de insulina, así como un descenso de las lipoproteínas de alta densidad y un aumento de la FC (134). Estas mismas alteraciones se han observado en los pacientes con hipertensión de "bata blanca".

Los sujetos que presentan, con medidas aisladas en la clínica, valores de PA en rangos moderado a grave no siempre presentan lesiones orgánicas importantes (135). Verdecchia y cols. (136) observaron que los sujetos con "HTA de bata blanca" podían tener el mismo riesgo cardiovascular que los sujetos normotensos.

Modelo fisiopatológico

Algunos autores proponen el siguiente modelo fisiopatológico: podría producirse una activación crónica del sistema de alerta en sujetos que presentaran predisposición genética; ésta sería la causa de una elevación de la actividad adrenérgica que llevaría a un aumento de la PA hasta alcanzar cifras propias de la hipertensión límite; posteriormente, va creciendo con el tiempo la concentración de lípidos en sangre a la vez que disminuye la actividad de la lipoproteinlipasa; las catecolaminas circulantes activarían los receptores alfa-adrenérgicos, aumentarían las resistencias periféricas y producirían trastornos en los vasos de pequeño calibre; estos cambios conducirían a un estado de resistencia a la insulina (137) y tendencia a la obesidad. Este proceso aumentaría el riesgo cardiovascular y finalizaría con el establecimiento de HTA. Es posible que los trastornos en los lípidos no sean evidentes al comienzo. Pero, como ha demostrado el estudio Tecumseh, los valores suelen estar en el límite superior del rango de valores normales en pacientes que tienen HTA límite y por encima del mismo en sujetos normotensos (99).

Reducción de la variabilidad circadiana de la PA y RCV

Se ha asociado la reducción de la diferencia entre los valores de la PA diurnos y nocturnos con un mayor riesgo cardiovascular. En condiciones normales, en el 90% de los sujetos normotensos la PA desciende más de un 10% durante los periodos de descanso y de sueño. Pero este descenso fisiológico de la PA tan solo se observa en el 70% en los pacientes hipertensos. Se denomina "dippers" a aquellos sujetos que presentan este descenso fisiológico nocturno de la PA y "non dippers" a aquellos en los que el mismo está abolido.

Estas variaciones de la PA tienen su reflejo hemodinámico en una reducción del gasto cardíaco, mientras que resistencias vasculares periféricas se mantienen sin cambios. En cambio, en aquellos pacientes en los que no se produce el

descenso fisiológico nocturno de la PA las resistencias periféricas se incrementan durante el sueño.

Diferentes estudios han mostrado que algunas complicaciones cardiovasculares de la HTA, como son la hipertrofia ventricular izquierda y los accidentes cerebrovasculares, suceden con mayor frecuencia en aquellos pacientes que no muestran diferencias entre los valores de PA diurnos y los nocturnos (23). Palatini observó que la disminución en la diferencia entre los valores nocturnos y diurnos de la PA, conjuntamente con el aumento de la variabilidad de la misma, se asociaba con un mayor riesgo de sufrir complicaciones cardiovasculares relacionadas con la hipertensión (131). Así, se han encontrado los siguientes hallazgos en los pacientes que presentaban abolición, o bien reducción, del descenso nocturno de la PA:

- Mayor hipertrofia ventricular izquierda (61,131,138,139).
- Mayor proporción de repercusiones cerebrovasculares (138,140,141)
- Mayor número de lesiones en el árbol vascular periférico (138).
- Mayor excreción urinaria de albúmina, tanto en pacientes con HTA esencial como en diabéticos tipo 1 normotensos (142).
- La ausencia de variabilidad circadiana es un factor pronóstico negativo en las mujeres, según se ha observado en el Piuma Study (136).

De acuerdo con dichos hallazgos, los sujetos "non-dippers", que presenta dicha disminución de las diferencias, podrían tener un mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares.

Valor pronóstico de la variabilidad de la PA

Los valores de la PA registrados con los métodos AMPA y MAPA han permitido concluir que la amplitud de las fluctuaciones que muestran los valores de la PA a lo largo del tiempo puede aportar información adicional con valor pronóstico independiente. Las evidencias que han aportado algunos estudios observacionales indican que puede ser importante, al valorar el RCV, tener en cuenta una VPA aumentada y no sólo los valores medios de la PA, como se ha venido haciendo hasta ahora (143).

El valor pronóstico de la VPA con relación a la morbi-mortalidad por causa cardiovascular se basa en la correlación positiva observada entre ésta y la mortalidad cardiovascular independientemente de los valores medios de la PA de 24 horas. Otros estudios han reforzado, posteriormente, el valor pronóstico de la VPAS (118,144) al mostrar que las variaciones de la PA (definida como la diferencia entre medidas de la PA en diferentes visitas) puede ser un predictor de accidentes cerebro-vasculares e, incluso, de eventos coronarios y de insuficiencia cardíaca.

Las elevaciones aisladas de los valores de la PAS podrían tener un papel más relevante de lo que se había supuesto. El ensayo clínico ASCOT (120) mostró que estas variaciones podían reducirse utilizando fármacos calcio-antagonistas pero no con agentes beta-bloqueantes ni con drogas que actúen sobre el eje Renina-Angiotensina-Aldosterona. Estos resultados confirmaron observaciones efectuadas anteriormente (145). Pero también pudiera ser que los picos de PA se relacionaran con una pobre adherencia al tratamiento antihipertensivo, en lugar de hacerlo con la variabilidad espontánea de la PA. Además, tampoco está claro si lo que muestran estas observaciones es, en realidad, la relación entre la VPA y el grado de rigidez arterial, así como la relación entre ésta última y el

pronóstico. Es decir, la VPA actuaría como un factor de confusión o, tal vez, un indicador o una variable subrogada.

A pesar de los hallazgos expuestos, no tenemos suficientes evidencias como para llegar a conclusiones definitivas. La mayoría de los estudios realizados hasta el momento han sido retrospectivos y sería conveniente realizar más análisis prospectivos bien planificados. Además, éstos se han centrado los unos en la variabilidad intra-visita y los otros en la variabilidad entre-visitas y no está claro si ambos enfoques son equivalentes o no.

Valor pronóstico de la variabilidad de la PA entre visitas

Los resultados obtenidos de algunos estudios longitudinales y de ensayos clínicos indican que una variabilidad de la PA incrementada entre visitas de un mismo sujeto pueden ser predictores de enfermedad cerebrovascular (118–121), de eventos coronarios (120–123), fatales o no, y de mortalidad por cualquier causa (124), independientemente de los valores medios de la PA. Estos resultados se obtuvieron tanto con medidas obtenidas con las técnicas convencionales en consulta y con AMPA. Dichos incrementos en la Variabilidad de la PA entre visitas (intra-sujeto) se han asociado, en estudios recientes, con incidencias y prevalencias más elevadas de enfermedades cardíacas (125), vasculares -de grandes vasos, de la microcirculación y del endotelio- (126,128–130) y cerebrales (126).

El estudio INVEST ha aportado evidencias de que la variabilidad de la PA intra-individual y entre visitas puede tener un valor predictivo de RCV mayor que el de los valores medios de la PA, en pacientes hipertensos tratados. Estos resultados sugieren que el efecto protector de los tratamientos anti-hipertensivos no dependen solamente de la magnitud de la reducción conseguida en los valores medios de la PA sino también de la constancia de

dicha reducción. Es decir, no basta con reducir la PA sino también hay que conseguir valores más estables entre visitas a lo largo del tratamiento. Este estudio fue realizado con una muestra de pacientes hipertensos con RCV alto. Se observó que la incidencia de eventos CV fatales o no y, especialmente, de ECV se reducían de forma importante cuando aumentaba el porcentaje de visitas con la PA controlada ($\leq 140/90$ mmHg) gracias al tratamiento, independientemente del control logrado sobre el valor medio de la PA en consulta (146). El valor pronóstico de la VPA aumentada entre visitas parece relevante (comparado con el valor de la PA media) en pacientes hipertensos en tratamiento y con alto RCV. Pero dicha contribución se hace pequeña o inexistente en pacientes tratados con hipertensión moderada o suave (147). Los resultados de estos estudios apoyan las recomendaciones en el sentido de lograr un control constante de la PA y evitar las diferencias grandes en los valores de ésta entre visitas.

La VPAS fue un predictor significativo de albuminuria después de ajustar por los niveles medios de PA y contribuyeron independientemente en la predicción del riesgo de sufrir nefropatía (127). Y se han encontrado evidencias en pacientes con diabetes tipo 2 que relacionan el aumento de los valores de VPAS entre visitas con la arterioesclerosis (148).

¿QUÉ ENTENDEMOS POR VPA Y CÓMO LA MEDIMOS?

Como diría Hipócrates, el hombre ha de ser estudiado como ente inseparable de su ambiente y con toda su variabilidad. Todo aquello que puede medirse en un organismo vivo varía de manera periódica. Cualquier medida biológica no tiene valor si no se interpreta según el tiempo biológico del sujeto (16).

Se han publicado numerosos estudios que abordan la variabilidad de la PA y su posible significado clínico y pronóstico. Sin embargo, echamos en falta una definición clara de dicha variabilidad y encontramos que generalmente se han utilizado métodos de estimación o de medida poco precisos. Debido a ello, obtendríamos una variable subrogada que recogería y sintetizaría gran cantidad de efectos e influencias no diferenciadas ni identificadas. Vista así, la VPA sería un concepto fácil de intuir pero muy difícil de definir clínicamente o de concretar matemáticamente. Esto la convierte en un parámetro interesante pero poco fiable y difícil de manejar para propósitos clínicos.

Necesitamos profundizar en el concepto de variabilidad de la PA. Y, más aún, necesitamos un modelo más adecuado de la PA que muestre sus fluctuaciones a lo largo del tiempo, la variabilidad entre diferentes sujetos de una población o los cambios inducidos en la misma por diversos factores exógenos (del entorno) y endógenos (del propio individuo). Comenzaremos revisando qué se ha dicho sobre la VPA en la literatura científica.

Un poco de historia

Desde el siglo XVIII se conocía que el pulso de los pacientes se modificaba en presencia del médico. En el año 1940 Ayman y Goldshine identificaron, en un grupo de 38 pacientes que fueron observados durante dos años, diferencias entre los valores de presión arterial medidos en la clínica y los tomados en el domicilio del paciente. Lo atribuyeron a la "excitación y tensión asociada con la visita al hospital o a la consulta médica".

Al comienzo de la década de los años setenta, Conway recordaba que "La definición de PA siempre se ha visto comprometida por su variabilidad" (149). Los pioneros en monitorización de la PA se interesaron por entender, documentar objetivamente y explicar los mecanismos que originan dicha

variabilidad. Establecieron que existía una relación entre la amplitud de las variaciones y el nivel de la PA y, por lo tanto, éstas no deberían medirse sólo de forma absoluta (media y desviación estándar) sino también como un coeficiente de variación (porcentaje sobre el nivel de la PA). También observaron que la variabilidad de la PA aumentaba con la edad. No encontraron relación entre ésta y la variabilidad de la FC. Tampoco encontraron correlación con la activación adrenérgica. Si bien pudieron demostrar el valor pronóstico superior del registro de la PA durante 24 horas frente a las medidas aisladas en clínica (150), no prestaron atención al valor pronóstico de la variabilidad de la PA (151).

Qué entendemos por Variabilidad de la PA

La experiencia diaria con pacientes muestra que los valores de PA varían mucho a lo largo de las 24h. Podemos observar que dicha variabilidad responde a la interacción compleja de diferentes situaciones y a factores externos pero, también, a cambios en los mecanismos intrínsecos que regulan la PA.

En primer lugar, podemos considerar la existencia de una **variabilidad latido a latido** que regula constantemente los niveles de presión arterial y se relaciona con cambios en la frecuencia cardiaca mediados por los baro-receptores.

En segundo lugar, una **variabilidad espontánea o aleatoria** asociada con los cambios que experimenta la PA para adaptarse a las necesidades hemodinámicas que originan las actividades física y mental. Ésta variabilidad se relaciona con el concepto de **reactividad de la PA**.

Por último, podemos observar una **variabilidad intra-día** de la PA que se relaciona con los cambios que se producen entre las fases de actividad y reposo, que frecuentemente coinciden con los periodos diurno y nocturno de una jornada. Ésta confiere un perfil nictemeral característico a la PA (23). Las oscilaciones más importantes se relacionan con la actividad del sujeto (65).

Según se ha observado en trabajadores nocturnos, las oscilaciones de los valores de la PA parecen más asociadas al estado de actividad o reposo del sujeto que al ciclo día-noche. Por ello, las guías clínicas recomiendan medir la PA en reposo absoluto del sujeto, tanto físico como mental.

El significado clínico y las implicaciones pronósticas de los valores observados de la PA y de sus fluctuaciones pueden variar sustancialmente dependiendo de los métodos empleados y de los periodos de tiempo considerados al medirlos.

Confusión derivada de VPA

La comparación de las medidas de la PA tomadas en consulta y las registradas con MAPA en un mismo paciente ha permitido identificar cuatro situaciones clínicas diferentes en función de las cifras obtenidas:

1. **Verdaderos normotensos.** Estos sujetos presentan valores de PA normales por ambos métodos, medidos en consulta y con MAPA.
2. **Verdaderos hipertensos o HTA sostenida.** Presentan hipertensión arterial por ambas técnicas.
3. **HTA de bata blanca o clínica aislada.** Sujetos con cifras de PA elevadas en la consulta y normales con MAPA.
4. **Normotensión de bata blanca o HTA enmascarada.** Los sujetos que son normotensos en la consulta pero hipertensos en la MAPA (152).

Efecto de bata blanca

Denominamos "Efecto o Reacción de Bata Blanca" (EBB) a la elevación transitoria de la presión arterial (PA) causada por la reacción de alerta que provoca el personal sanitario en el paciente cuando le miden la PA, ya sea el sujeto hipertenso o no. La presencia del médico que mide la PA, o de otros

profesionales, puede provocar en el paciente una reacción de alarma que aumente transitoriamente los valores de ésta (76). Como resultado, se obtendrían sobre-estimaciones de dichos valores. De hecho, según diversos autores, los valores obtenidos suelen ser superiores a los que se aprecian cuando la lectura no es realizada por el médico (76,153,154). Este efecto puede ser mayor cuanto mayor sea el nivel de PA (76).

Hipertensión arterial de bata blanca

El concepto de EBB ha conducido al concepto y la definición de "hipertensión de bata blanca" (24). El término "hipertensión arterial de bata blanca" (HBB), también denominado "hipertensión clínica aislada" (115,155), se aplica a los pacientes que presentan una elevación de la presión arterial de forma sostenida en el entorno o ámbito médico y valores normales cuando se estima mediante Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA).

Aunque no existe una definición consensuada para este término, hay que tener en cuenta, de acuerdo con la propuesta de Pickering, dos aspectos:

- Que se observa como un aumento transitorio de la PA cuando ésta es medida por personal sanitario (médico o enfermera).
- Que para definirla es indispensable utilizar MAPA durante 24 horas.

Se trataría de un fenómeno de hiperreactividad ante la presencia del médico que provocaría, como respuesta, la elevación de los valores de la PA y el retorno hacia valores inferiores posteriormente. Este fenómeno no se reproduciría en otras situaciones de la vida diaria. Se cree que estas elevaciones transitorias de la PA se asocian con incrementos de la actividad simpática. No pueden atribuirse únicamente a la ansiedad porque el fenómeno se mantiene a lo largo

de años sin que parezca que los sujetos se habitúen con las sucesivas visitas a la consulta médica (156).

Se ha observado con mayor frecuencia en mujeres e individuos jóvenes con exceso de peso y con HTA de diagnóstico reciente (24). Según indican algunos autores, no se ha observado que los sujetos con HBB manifiesten una mayor variabilidad o una mayor reactividad de la PA (24,157).

Cuando el médico mide la PA a un sujeto, podría inducir una elevación transitoria de la misma. Al hacerlo, el facultativo se crearía una imagen falsa de los valores de PA habitual del sujeto y podría diagnosticar como hipertensos a individuos cuya PA se mantendría, en realidad, dentro de los límites de la normalidad. Se trataría de personas diagnosticadas erróneamente como hipertensas. También puede producirse este fenómeno en individuos hipertensos. En este caso pueden confundirse los valores medidos con los niveles reales de HTA y con ello tener una percepción falsa sobre la eficacia del tratamiento. Nos encontraríamos ante enfermos hipertensos clasificados erróneamente como refractarios (21,158).

DIAGNÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN DE "BATA BLANCA"

El diagnóstico de la llamada "Hipertensión de Bata Blanca" (HBB) se realiza mediante Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA) durante 24 horas. Esta técnica ha permitido confirmar que la PA medida fuera de la consulta refleja valores inferiores a la tomada en la consulta, al evitar el fenómeno de bata blanca. También puede detectarse mediante la auto-medición de la presión arterial (AMPA). La American Heart Association (AHA) ha llegado a reconocer la superioridad de la MAPA sobre las medidas de consulta en la predicción pronóstica y su utilidad para diagnosticar el fenómeno de bata blanca (159).

No se ha logrado un consenso para definir unas cifras de presión arterial ambulatoria (PA medida por MAPA) que determinen que pacientes presentan HBB. Diversos investigadores han ido proponiendo diferentes valores aunque sin llegar a un acuerdo definitivo; algunos tenían en cuenta el período diurno y nocturno; otros, cifras globales recogidas durante 24 horas; algunos tomaban como referencia la presión arterial sistólica y otros, en cambio, la diastólica. Finalmente, se ha adoptado como criterio para diagnosticar la hipertensión sostenida, diferenciándola de la HBB, cifras medias de PAS y PAD diurnas iguales o mayores a 135/85 mmHg respectivamente (160).

Algunos autores (23) recomiendan, como método de cribado, sospechar que un paciente pudiera tener una HBB cuando presente los siguientes criterios:

1. Que el paciente tenga siempre cifras elevadas de PA cuando ésta se mide en la consulta (normalmente, será una HTA ligera).
2. Que resulte evidente la inexistencia de afectación orgánica (causada por la HTA).
3. Y que las mediciones de la PA realizadas fuera de la consulta sean siempre normales (sobre todo cuando éstas se han obtenido en el domicilio del paciente).

Cuando se cumplan estos criterios, se tendrá en cuenta la conveniencia de practicar una monitorización ambulatoria de la PA.

HTA enmascarada.

Otro concepto interesante es el de HTA enmascarada (HTAEM). También ha sido denominada como "normotensión de bata blanca", "efecto bata blanca inverso" o "HTA ambulatoria aislada". En este caso, el paciente presenta una PA normal

cuando ésta se mide en la consulta y PA elevada cuando se mide con MAPA (34,161,162).

Concepto clínico de variabilidad de la PA

Cuando medimos la PA repetidamente en un mismo sujeto y en diferentes ocasiones y circunstancias, podemos observar diferencias en los valores obtenidos. Las causas de dichas diferencias, así como los mecanismos fisiológicos involucrados en su aparición, pueden ser muy diversos. Por ello, el concepto clínico de Variabilidad de la PA (VPA) puede ser bastante confuso.

Lo que consideramos, de forma global, como variabilidad de la PA es igual a la suma de las variaciones parciales generadas por causas diversas, como pueden ser:

- Las respuestas a múltiples estímulos vaso-presores de naturaleza diversa (163,164).
- La variabilidad debida al ritmo circadiano.
- La ocasionada por los ritmos vitales intrínsecos relacionados con el tono vasomotor (165).
- Las generadas por la frecuencia cardíaca (particularmente el tono vagal) (166).
- El efecto de la respiración (167).
- Y la actividad simpática (ondas de Mayer) (168).

Otros factores que pueden influir sobre los valores de la PA y modificar también su variabilidad son los siguientes:

- errores en la medición o en el registro de los valores

- el estado de los equipos utilizados
- factores ligados al profesional que los mide y a los métodos y criterios que empleó
- factores ambientales que influyen sobre el individuo
- factores intrínsecos al individuo objeto de las observaciones, como el sexo o la edad, su reactividad emocional y otros.
- El estado del sujeto: actividad, reposo, bipedestación, etc.

Por lo tanto, cuando hablamos de Variabilidad de la PA hacemos referencia a un parámetro complejo y difícil de medir que responde a la suma de numerosos efectos de distintos factores. Puede ser causada, con diferente intensidad, por numerosas variables que, además, en muchos casos pueden interactuar entre sí.

Fluctuaciones y componentes de la VPA

Se han observado fluctuaciones de la PA en periodos muy cortos de tiempo, como el espacio temporal entre latidos, y en periodos más largos, como a lo largo de 24 horas, entre días, semanas, meses, estaciones o, incluso, años. Según el modelo propuesto por Parati et al. (169) podríamos considerar 4 tipos de Variabilidad de la PA (VPA) en función del espacio temporal considerado y de las implicaciones etiológicas y patológicas relacionadas con ellas. Así, encontraríamos VPA en periodos muy cortos (latido a latido), periodos cortos (en 24 horas), periodos medios (día a día) y periodos largos (visita a visita).

VPA en espacios muy cortos de tiempo, entre latidos.

Esta variabilidad estaría influida por factores como el estado de reposos o de actividad, la ventilación, el SN simpático, reflejos arteriales o cardiopulmonares, factores humorales, psicológicos y emocionales. Su elevación podría relacionarse con un aumento del daño orgánico subclínico, de la afectación renal, de los eventos cardiovasculares y de la mortalidad.

Este tipo de variabilidad ha sido adjetivada como “aleatoria” porque hace referencia a los cambios en los valores de la PA que objetivamos cuando hacemos medidas aleatorias de la misma. Se trata de variaciones u oscilaciones espontáneas que experimenta la PA (y la FC) en periodos muy cortos de tiempo. Cuando el individuo está en reposo, la PA se ve afectada por la respiración, la actividad de los baro-receptores y del sistema regulador de la temperatura corporal y el ritmo cardíaco.

Estas variaciones presentan magnitudes del mismo orden que los efectos observados que producen la mayoría de los fármacos antihipertensivos. Esto se observa incluso cuando realizamos las medidas de PA en condiciones ideales (medidas en el mismo individuo, en la misma posición, con el mismo instrumento, con espacios entre medidas de pocos minutos). De modo que, cuando queramos medir el efecto de un tratamiento sobre un paciente con hipertensión arterial (HTA), ya sea farmacológico o cambios en su estilo de vida, es necesario registrar las variaciones de la PA para asegurarnos de que los efectos observados no se corresponden con estas variaciones espontáneas de la PA (151).

Para estudiar los factores que influyen a corto plazo en la VPA y la FC se precisa utilizar técnicas intra-arteriales de registro, latido a latido, de la PA. Guzzetti ha mostrado que puede aplicarse una técnica no invasiva, como es la técnica del

análisis espectral, a la variabilidad del intervalo R-R (FC) para estudiar los cambios en el balance simpático-vagal que experimentan los pacientes con hipertensión esencial (170). Mediante el empleo del análisis espectral de dichos parámetros se han podido estudiar los diversos componentes que influyen en los mismos, así como el papel controlador que tiene el Sistema Nervioso (SN) vegetativo (171).

Algunos autores hallaron una disminución de la variabilidad a corto plazo de la PA y de la FC en pacientes sometidos a diálisis de forma crónica junto con otros hallazgos que confirmaban la disfunción del SN adrenérgico en los pacientes urémicos (172). Herpin ha mostrado en diabéticos insulín dependientes, tanto normotensos como hipertensos, la relación entre una disfunción de los barorreceptores y una reducción de las frecuencias medias (173). Prácticamente todos los diabéticos tenían disfunción autonómica. Para Frattola la variabilidad aleatoria dependería primordialmente de la actividad adrenérgica central (115).

Por lo tanto, las variaciones de la PA en espacios muy cortos de tiempo se corresponden con cambios en la actividad del sistema adrenérgico que son controlados parcialmente por los baro-receptores (23) y que son secundarios a demandas inmediatas, de índole física y emocional, e independientes del nivel de PA del sujeto.

Algunas de las actividades que pueden influir más en esta variabilidad son:

- Actividades relacionadas con la posición de la persona: de pie, sentada o tumbada.
- La actividad física: reposo, ejercicio.
- La actividad psíquica.
- El sueño.

- La actividad laboral.
- El consumo de tabaco o alcohol.
- La obesidad y la respuesta de la PA a la actividad física.

Como hemos visto anteriormente, la actividad adrenérgica es la responsable de una mayor variabilidad en plazos muy cortos de tiempo. Esta influencia es más evidente en los pacientes hipertensos que en los individuos normo-tensos. Si bien no es posible controlar estas variaciones, podemos reducir sus valores repitiendo la medición tantas veces como sea necesario. Desde el punto de vista de la práctica clínica, es probable que influya poco en la adopción de decisiones terapéuticas. Dentro de las causas que pueden originar esta variabilidad hemos de considerar de forma especial la llamada Reacción de Alerta (RA).

REACCIÓN DE ALERTA

No encontramos una definición de la Reacción de Alerta (RA) que sea aceptada unánimemente por la comunidad científica. La medición de la presión arterial efectuada por un médico, y de forma general por personal sanitario, genera a menudo en el paciente lo que se ha denominado como “Reacción de Alerta” (RA). Otros autores la han denominado como “Efecto de Bata Blanca” (EBB) o “Fenómeno de Bata Blanca”. En estos casos, se produciría una modificación temporal de los valores de PA causada por la influencia, inconsciente e involuntaria, que produce la presencia del profesional sanitario que mide la PA sobre el paciente. El principal factor involucrado, por lo tanto, parece ser la interacción entre el paciente y el observador (174).

Este efecto constituye una fuente importante de inexactitud en las medidas de la PA (67). Las situaciones estresantes (situaciones de alarma o estados de

alerta) producen cambios en los valores de la PA que suelen ser transitorios, aunque en ocasiones pueden mantenerse durante más tiempo. Se han observado variaciones en la PA relacionadas, aparentemente, con factores diversos como el entorno clínico donde se realiza la medida (hospital, centro de salud, casa del paciente, etc.) o la persona que la realiza (médico, enfermera, hombre, mujer, su jerarquía, etc.), de la confianza y la relación establecida con un observador conocido, de la susceptibilidad del propio paciente, etc.

Aun siguiendo las recomendaciones más exigentes para la medida de la PA, es frecuente observar diferencias, a veces importantes, entre dos medidas consecutivas de la PA. Este hecho sucede con bastante frecuencia, a pesar de lo cual no se conoce suficientemente (175) y tampoco se conoce si se asocia con un mayor riesgo cardiovascular (11). Según indican algunos autores, no se ha observado que los sujetos con HBB manifiesten una mayor variabilidad o una mayor reactividad de la PA (24,157).

No es posible evitar esta desviación pero si reducirla con una técnica apropiada y repitiendo las medidas.

VPA en espacios cortos de tiempo, a lo largo de 24 horas.

Esta variabilidad estaría influida por factores como el estado de reposos o de actividad, la disminución de la complianza arterial, el SN simpático, reflejos arteriales o cardiopulmonares, factores humorales, psicológicos y emocionales. Su elevación podría relacionarse con un aumento del daño orgánico subclínico, de los eventos cardiovasculares y de la mortalidad cardiovascular y por cualquier causa. También puede relacionarse con un aumento de la microalbuminuria y de la proteinuria, disminución del filtrado glomerular y evolución hacia fallo renal.

FLUCTUACIONES DE LA PA DURANTE UN CICLO CARDIACO

La PA varía constantemente a lo largo de un ciclo cardíaco. Aumenta de forma abrupta tras la apertura de las valvas sigmoides aórticas, al inicio de la sístole, hasta alcanzar su valor máximo, denominado Presión Arterial Sistólica (PAS), que será idéntico a la presión sistólica máxima del ventrículo izquierdo. Posteriormente, disminuye con rapidez hasta que se cierran las valvas sigmoides. Coincidiendo con dicho cierre, se forma en la onda de PA una pequeña depresión que se ha denominado muesca, incisura o escotadura dicrota. Después de dicho cierre, la PA continúa disminuyendo, pero lo hace de forma más lenta y progresiva, hasta alcanzar su valor mínimo, denominado Presión Arterial Diastólica (PAD) al final de la diástole. Este valor se mantiene por encima de la presión diastólica dentro del ventrículo izquierdo.

VARIABILIDAD CIRCADIANA O NICTEMERAL

Entendemos por variabilidad diaria o nictemeral de la PA los cambios en los valores de la misma que se producen de forma constante y repetitiva en todo tipo de individuos a lo largo de las 24 horas. Se caracterizan por mostrar, la curva que dibujan sus valores, un perfil bifásico característico con valores de PA más elevados durante el día (durante las horas de vigilia) y niveles inferiores por la noche (durante las horas de sueño). Así, se puede observar que durante la noche se produce un descenso de la PA que alcanza sus valores más bajos entre las 3 y las 4 h de la madrugada. Posteriormente, se produce un incremento de los valores de la PA que se acelera entre las 5 y las 7 h de la mañana hasta que alcanzan de nuevo los valores presentes durante los periodos de actividad. Los descensos más acentuados de dichos valores se observan durante las fases más profundas del sueño de onda lenta (estadios III-IV). Durante las fases REM, que coinciden con la actividad onírica del individuo, los valores ascienden hasta alcanzar niveles un 10% por debajo de los valores diurnos. La frecuencia cardíaca también sigue un patrón paralelo al de la PA. Por ello, la diferencia

entre las medias de FC diurnas y nocturnas son consideradas como la variabilidad diaria o nictemeral de la FC (23).

Los valores de PA siguen patrones similares en los sujetos normotensos y en los pacientes hipertensos. La diferencia entre unos y otros consiste en que los segundos presentan valores, en general, más elevados. Sin embargo, si calculamos las proporciones de las diferencias entre día y noche veremos que son similares en ambos grupos (138,176,177).

El **descenso nocturno** de los valores de la PA puede ser variable tanto en individuos normotensos como hipertensos (136,140,178,179). De hecho, en un 10% de los individuos normotensos no se observa el patrón nictemeral que hemos descrito. En otros individuos, dicha disminución puede llegar a representar un 20% con relación a los valores que podemos encontrar durante el período de actividad. La magnitud de dichas variaciones suele superar los 50mmHg, como promedio en un adulto normotenso, tanto para la PAS como para la PAD. O bien, un 15% o más, aproximadamente, según Kaplan (180). En sujetos hipertensos dichas oscilaciones pueden acentuarse y hacerse más ostensibles y, en ocasiones, menos predecibles (54). Desde un punto de vista matemático, puede expresarse como la diferencia aritmética entre dos cifras medias de presión, la que corresponde a los valores diurnos (o de periodos de actividad) y la que se obtienen de los nocturnos (o de periodos de reposo).

Estas oscilaciones de la PA responden a los ritmos biológicos y al patrón de actividad diario de un sujeto. En realidad, se relacionan más con el grado de actividad que con el día y la noche. En un estudio realizado por Clark y cols. con 461 pacientes hipertensos no tratados (181), las presiones arteriales más bajas se registraban durante la noche y las más altas cerca del medio día. Dichos autores llegaron a la conclusión de que no existe un ritmo circadiano de la PA independiente de la actividad.

Los procesos fisiológicos que pueden explicar estos cambios incluyen una disminución en la secreción de catecolaminas y un aumento de sustancias opiáceas, de modo que el sistema adrenérgico deja paso al control por el sistema parasimpático.

Estas diferencias entre las medias diurnas y nocturnas de la PA tienen importancia desde el punto de vista diagnóstico y pronóstico ya que se ha observado una diferencia de comportamiento entre la mayoría de las hipertensiones esenciales y algunas hipertensiones secundarias (182). Además, es conocido que los ritmos biológicos condicionan las respuestas a las terapias (183–185). También es conocido que los niveles nocturnos de PA aportan un valor pronóstico mayor (56,186–189). Parece lógico que los niveles de PA nocturnos, al estar liberados de la influencia de factores como la actividad física, el estrés emocional y otros factores ambientales diurnos, pueden ser más representativos del nivel de PA real del sujeto.

La observación de estas fluctuaciones en un registro gráfico de 24 horas permite optimizar las dosis y las pautas de la terapia.

CLASIFICACIÓN EN FUNCIÓN DEL DESCENSO NOCTURNO DE LA PA

En función de la proporción del descenso nocturno de la PA con relación a su media diurna los sujetos pueden clasificarse como sigue:

1. **Dipper normal**, si el descenso de la PA durante el sueño está entre el 10% y el 20% de la media diurna.
2. **Dipper extremo**, si desciende más de un 20%.
3. **No dipper**, si el descenso está entre 0% y 10% se considera insuficiente.
4. **Riser**, si hay elevación nocturna de la PA.

Se consideran como ***non-dippers*** aquellos pacientes que experimentan descensos nocturnos de la PA inferiores al 10% con relación a sus valores diurnos (139). O bien, aquellos que reducen menos de 10 mmHg la presión arterial sistólica (PAS) y/o de 5 mmHg la presión arterial diastólica (PAD) (190,191). Se ha encontrado muy poca correlación entre el descenso nocturno de la PA y los valores ambulatorios de la misma; por el contrario, si se ha encontrado una relación más estrecha entre la PA nocturna y las diferencias día-noche (78).

VPA en espacios medianos de tiempo, entre días.

Se elevaría como consecuencia una dosificación inapropiada o de la pérdida de adherencia al tratamiento antihipertensivo, por la disminución de la complianza arterial o bien por errores al medir la PA. Su elevación podría relacionarse con un aumento del daño orgánico subclínico, de los eventos cardiovasculares y de la mortalidad cardiovascular y por cualquier causa. También puede relacionarse con un aumento de la microalbuminuria y una disminución del filtrado glomerular.

VPA en espacios largos de tiempo, entre visitas.

Se elevaría como consecuencia una dosificación inapropiada o de la pérdida de adherencia al tratamiento antihipertensivo, por la disminución de la complianza arterial, por errores al medir la PA o como consecuencia de los cambios estacionales. Su elevación podría relacionarse con un aumento del daño orgánico subclínico, de los eventos cardiovasculares y de la mortalidad por cualquier causa, de la microalbuminuria y la proteinuria y con una disminución del filtrado glomerular.

Se ha observado que estas variaciones en periodos largos no son un fenómeno aleatorio sino que son reproducibles (192). Sin embargo, hay pocas evidencias

acerca de los factores responsables de los cambios que se han observado en la PA, en estudios observacionales y en ensayos clínicos (118,124).

Las variaciones a largo plazo en los valores de la PA no se deben sólo a las fluctuaciones espontáneas o a los mecanismos fisiológicos de control cardiovasculares. Pueden tener su origen también en otros factores, diferentes de los que afectan a la VPA a corto plazo. Así, por ejemplo, las variaciones observadas entre visitas, durante el seguimiento de pacientes que están recibiendo terapia, pueden ser la consecuencia de un mal control de la PA por una dosificación o una pauta inadecuadas de los fármacos antihipertensivos o por falta de adherencia al tratamiento o por un cumplimiento inadecuado del mismo. La inexactitud de las mediciones realizadas es otra variable relacionada con estas variaciones a largo plazo (193). También podrían influir los cambios estacionales. Hay factores externos, como, por ejemplo, la temperatura, que pueden influir sobre los valores de PA.

Sus efectos pueden ser controlados fácilmente cuando se detectan; sin embargo, no es posible reducir las oscilaciones realizando mediciones múltiples.

Mecanismos fisiológicos involucrados en la VPA

La VPA es la expresión de complejas interacciones entre factores ambientales, factores ligados al comportamiento y factores intrínsecos ligados a los mecanismos de regulación del sistema cardiovascular, como son los sistemas de control neurológicos centrales, los reflejos o los humorales. No conocemos suficientemente cómo funcionan estos sistemas ni las interacciones que se producen entre ellos (143). Si sabemos que los aumentos y descensos de la PA suceden a la vez que se producen cambios en la FC. Estos cambios que observamos pueden estar relacionados con ajustes de presión debidos a incrementos de la actividad adrenérgica. Si dicha actividad se mantuviera en el

tiempo terminaría elevando los valores medios de la PA (23). El baro-receptor sólo es capaz de dar respuestas a corto plazo, por lo que si el estímulo es prolongado se adapta a él y sigue ejerciendo su función, pero a un nivel de presión mayor (194). Cuando el baro-receptor es incapaz de neutralizar la actividad adrenérgica, se mantienen los aumentos de la PA, de las resistencias periféricas y de la actividad cardíaca.

Para controlar la PA a medio y largo plazo se precisan mecanismos neurohormonales más complejos. Dichos mecanismos fisiológicos intentan devolver los valores de la PA al nivel que tenían antes de que actuase el estímulo que provocó su aumento (195). Según se deduce de algunos experimentos realizados con ratas de laboratorio, el Sistema Nervioso Central (SNC) puede no ser esencial para el control de la PA pero si para modular la variabilidad espontánea de ésta.

Control adrenérgico y sal-sensibilidad

Inicialmente, podríamos encontrar una HTA en la que predominara la acción del sistema adrenérgico que, posteriormente, iría dando paso a una hipertensión más dependiente del factor volumen, es decir, sal sensible (23).

Algunos autores creen que en los pacientes "super-dippers" el factor predominante sería el estado de activación adrenérgica; mientras que en los "non-dippers" el elemento importante sería la sal sensibilidad (196). Según exponen otros autores, la caída nocturna de la PA estaría relacionada inversamente con la edad. Así, podremos encontrar una mayor diferencia entre los valores de la PA diurnos y nocturnos en individuos jóvenes que en los ancianos.

Control nervioso de la HTA

Los niveles de PA son controlados por el Sistema Nervioso (SN) tanto en los sujetos normotensos como en los hipertensos. La diferencia entre ambos casos consiste en que el nivel de control está uno o varios escalones más elevado en los segundos.

Métodos de medición de la VPA y su interpretación

La VPA puede medirse utilizando diversos métodos. Podemos utilizar monitorización continua latido a latido o medidas repetidas utilizando los métodos tradicionales en la consulta, MAPA durante 24 horas o AMPA durante periodos prolongados. Como ya vimos en “Confusión derivada de VPA” en la página 45, la interpretación clínica de estas medidas, así como su valor pronóstico, dependerán del método que se haya utilizado y del intervalo de tiempo durante el cual fueron medidas. Y de hecho, pueden diferir bastante entre sí.

Desde hace bastante tiempo, se considera que las mediciones de consulta de la PA tomadas durante las visitas del paciente al centro de salud no permiten realizar estimaciones consistentes de la VPA. Y también, que no proporcionan información fiable sobre los valores de la PA ni sobre sus fluctuaciones durante las actividades que realiza el paciente de forma habitual. Por ello, no serían adecuadas como referencia para controlar la PA ni tampoco para valorar la variabilidad de la misma entre las visitas. En este estudio abordaremos la utilidad clínica, si la tuvieran, de dichas medidas y qué condiciones deberían cumplir, en su caso.

Aunque la MAPA proporciona gran cantidad de información relevante sobre la PA y sus fluctuaciones, no es factible aplicarla frecuentemente ni menos de forma rutinaria para seguir y controlar la PA de los pacientes. La AMPA parece

ser una alternativa más adecuada y práctica para hacer un seguimiento de la PA a largo plazo, si bien no proporciona tanta información como la MAPA (197). Otra alternativa práctica sería registrar y guardar en una base de datos todas las medidas tomadas en la consulta en todas las visitas realizadas por el paciente. Si bien, este método proporciona aún menos información que la AMPA y con mayor riesgo de incluir errores y sesgos.

Desde el punto de vista matemático, la VPA se ha definido de diversas maneras, como por ejemplo: desviación estándar de los valores observados, coeficiente de variación (porcentaje sobre el nivel de la PA), diferencias absolutas o relativas entre medidas de PA, etc. Pero, como hemos comentado anteriormente, se echa en falta una definición clara de dicha variabilidad y creemos que generalmente se han utilizado métodos de estimación o de medida poco precisos. Debido a ello, lo que obtenemos realmente es una variable subrogada que recogería y sintetizaría gran cantidad de efectos e influencias no diferenciadas ni identificadas.

Por lo tanto, necesitamos modelos más adecuados y precisos de la PA. Éstos deberían que incluir sus fluctuaciones a lo largo del tiempo, la variabilidad entre diferentes sujetos de una población o los cambios inducidos en la misma por diversos factores exógenos (del entorno) y endógenos (del propio individuo). Este modelo debería recoger efectos deterministas y también aleatorios de variables observadas y de otras no observadas. Y diferenciar los patrones de fluctuación característicos de la PA de un sujeto de aquellas variaciones que podríamos considerar como ruido añadido. En este estudio, propondré y analizaré un modelo con estas características.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

A pesar de la cantidad enorme de literatura científica que se ha publicado a lo largo de las últimas décadas sobre la PA, todavía es necesario insistir y aportar más conocimientos y evidencias sobre el proceso de medición y registro de los valores de la PA, sobre la variabilidad que acompaña a las mismas y sobre los factores que pueden influir en todo el proceso. Dichos factores y cualquier otra circunstancia que afecte al proceso de medición y registro de los valores de PA pueden tener un efecto crítico sobre las decisiones diagnósticas y terapéuticas que tome el médico.

Desde el punto de vista matemático, se ha definido la VPA de diversas maneras, como por ejemplo: desviación estándar de los valores observados, coeficiente de variación (porcentaje sobre el nivel de la PA), diferencias absolutas o relativas entre medidas de PA, etc. Pero ninguna propuesta parece ser adecuada para valorar este parámetro. Éstos métodos no describen las complejas relaciones entre la PA, su variabilidad y los diferentes factores que pueden influir sobre ambas. Tampoco tienen en cuenta la estructura longitudinal de los datos ni las fluctuaciones a lo largo del tiempo ni las correlaciones intra-sujeto. Por todo lo expuesto, ninguno de los métodos descritos más arriba (media y desviación estándar, por un lado, y coeficiente de variación, por el otro) parecen suficientes para describir adecuadamente la VPA.

Otra dificultad estriba en que muchas variables pueden influir sobre este parámetro. Y, además, podemos encontrar colinealidad entre muchas de ellas, así como entre los niveles de PA y la propia VPA. Los efectos mencionados pueden tener diferentes significados clínicos o no tener ninguno en absoluto. Y no es fácil separar unos de los otros. Incluso, puede que fuera adecuado incluir

o excluir algunos de ellos en función de la finalidad que persigamos al medir el parámetro.

De acuerdo con algunos autores, la VPA puede tener diferente significado clínico en función del marco temporal adoptado. Otros opinan que las evidencias actualmente disponibles se han obtenido, generalmente, de estudios retrospectivos y que éstos no son suficientes para alcanzar conclusiones definitivas. Además, los estudios realizados se han centrado los unos en la variabilidad intra-visita y los otros en la variabilidad entre-visitas y no está claro si ambos enfoques son equivalentes o no.

Es necesario, pues, profundizar en una definición más clara de la variabilidad de la PA y en un modelo matemático dinámico que permita una estimación más precisa y, a la vez, flexible del parámetro que deseamos valorar. También hay que insistir en mejorar los métodos de medición y de registro de los valores observados. Por último, parece necesario revisar los criterios diagnósticos y terapéuticos y establecer nuevos paradigmas en lo que se refiere al control de la HTA.

Este estudio era conveniente para aportar más conocimientos y métodos que contribuyan a rellenar estos huecos de nuestro conocimiento sobre la PA, sus fluctuaciones, los métodos que utilizamos para medirla y las valoraciones clínicas que hacemos de las medidas obtenidas. Estas aportaciones, junto con otras futuras, contribuirán a que las decisiones diagnósticas y terapéuticas sean más adecuadas y eficaces.

El estudio se realizó a partir de la idea de que la presión arterial, sus fluctuaciones a lo largo del tiempo, su variabilidad entre los sujetos de una población y los efectos de los diversos factores que influyen sobre la misma conforman un proceso estocástico que incluiría componentes deterministas

(efectos fijos) y componentes aleatorios. Por lo tanto, la visión actual sobre la PA de un sujeto (la forma de medirla y los criterios en que basamos nuestras decisiones médicas) no sería la más adecuada ya que no estaríamos contemplando la verdadera naturaleza de la PA sino que estaríamos perdiendo demasiada información relevante en el proceso. Estaríamos utilizando una información muy parcial y estática. Una instantánea tomada al azar.

Sin embargo, la PA (considerada como un proceso estocástico) podrían ser representada mediante un modelo matemático dinámico que incluya la variabilidad de la PA (temporal e individual) así como los efectos fijos y aleatorios de diversos factores endógenos y exógenos. Y por lo tanto, podría ser descrito mediante el empleo de una ecuación matemática. Este modelo permitiría comprender mejor los procesos que influyen sobre los valores de la PA y podrían facilitar la detección de patrones subyacentes de fluctuación y evolución de la PA más estables, al separar los componentes de menor interés (ruido) de los principales. La detección de dichos patrones podría facilitar, a su vez, el establecimiento de criterios diagnósticos, terapéuticos, de seguimiento y de control más adecuados, fiables, eficientes y seguros para el paciente. Este último aspecto excede los objetivos y el alcance de este estudio y sería materia para otro nuevo estudio.

HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

La **hipótesis central** del estudio asume que la PA, como proceso estocástico, podrían ser representado mediante un modelo matemático dinámico que incluya la variabilidad de la PA (temporal e individual) así como los efectos fijos y aleatorios de diversos factores endógenos y exógenos.

Como **hipótesis nula** asumiremos que no sería posible diseñar un modelo así que describa adecuadamente el proceso y que se ajuste suficientemente a los datos observados.

Hipótesis para las pruebas post-estimación del modelo

Una vez que se hubiera conseguido la estimación de un modelo adecuado, éste y sus predicciones podrían ser utilizados para analizar los efectos sobre la Variabilidad de la PA de determinados factores de RCV. Con la intención de probar si existen dichos efectos, se planteó una segunda hipótesis:

H_0 : La Variabilidad de la PA es independiente de determinados factores de RCV (HTA, Dislipemia, Tabaquismo, Diabetes, Síndrome Metabólico, Obesidad y Perímetro Abdominal de la Cintura elevado) y no se modifica cuando éstos están presentes.

H_1 : La Variabilidad de la PA no es independiente de los factores de RCV mencionados ya que la presencia de éstos puede aumentar la misma.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivos principales

1.- **Crear un modelo matemático dinámico de la PA** que represente adecuadamente las fluctuaciones de la misma a lo largo del tiempo y su variabilidad entre los individuos así como las influencias que sobre ella tienen diversos factores endógenos y exógenos.

2.- Utilizar el modelo estimado para profundizar en el concepto de Variabilidad de la Presión Arterial, en los métodos más adecuados para medirla, en su definición matemática, en su significado clínico y en sus relaciones con los factores influyentes más relevantes.

Objetivos secundarios

1.- Probar si algunos FRCV conocidos que no podemos modificar, como el sexo, la edad o los antecedentes, y otras variable influyentes, como la FC o las estaciones del año, tienen un efecto significativo sobre la PA.

2.- Analizar, a partir de las estimaciones obtenidas para los modelos, si la variabilidad de la PA puede ser modificada por el efecto de algunos Factores de Riesgo Cardiovascular conocidos y factibles de ser modificados con intervenciones médicas, como son: la Hipertensión Arterial, la Diabetes, el Tabaquismo, el Síndrome Metabólico, la Obesidad y el Perímetro Abdominal elevado.

3.- Valorar la calidad de las medidas recogidas y las posibles fuentes de sesgo u error si los hubiere.

SUJETOS Y MÉTODOS

POBLACIÓN Y MUESTRA

Población

Los datos clínicos utilizados en este estudio fueron obtenidos de una muestra de individuos procedentes una población de sujetos en edad laboral y en activo. Dichos sujetos acudieron a consulta, en la Sociedad de Prevención de Ibermutuamur (SPI), para someterse a las revisiones médicas anuales o por cualquier otro motivo.

Suele considerarse, en general, que dichos sujetos están suficientemente "sanos", ya que reúnen los requisitos necesarios, desde el punto de vista de la salud, para desempeñar sus obligaciones laborales. Obviamente, esto no significa que todos ellos se encuentren en óptimas condiciones de salud, ya que puede estar sufriendo procesos leves o enfermedades subclínicas. En la muestra que vamos a estudiar, es posible que algunos de ellos presenten un nivel de riesgo cardiovascular que, probablemente, desconozcan.

Muestra

La muestra se recogió, de forma oportunista y retrospectiva, a partir de los datos registrados en el historial clínico de los trabajadores que acudieron a los reconocimientos médicos anuales, o bien por cualquier otro motivo, a las consultas de la Sociedad de Prevención de Ibermutuamur. Se seleccionaron todos los sujetos que tenían registrados los valores de las variables respuesta en al menos cuatro visitas a lo largo de un periodo de 7 años de duración, entre los años 2006 y 2012. Se extrajeron, de forma retrospectiva, un total de 1.743.712

observaciones (medidas de los parámetros objetivo, PAS y PAD) correspondientes a 178.812 sujetos.

No fue necesario calcular el tamaño muestral dados el carácter observacional del estudio y el carácter oportunista del muestreo así como el gran número de observaciones disponibles en la base de datos. Para los modelos con efectos aleatorios es importante el número de categorías en las variables que definirán los grupos de observaciones (198). Como veremos más adelante, en el análisis descriptivo de estas variables, el número de categorías en todas ellas era también enorme. Por último, podemos considerar que los tamaños de los efectos que deseamos estudiar van a ser relativamente grandes. Todo esto se reflejará, como veremos, en los resultados: los errores estándar estimados serán muy pequeños, así como los intervalos de confianza y los valores-p.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Esta Tesis Doctoral se ha realizado a partir de un estudio epidemiológico observacional descriptivo, longitudinal y retrospectivo. Por cada uno de los sujetos, se extrajeron cuatro o más medidas repetidas de los parámetros clínicos de interés para el estudio. En general, se midieron dichos parámetros una vez por visita, salvo para la PA (PAS y PAD) y la FC que se midieron dos veces en cada una de las visitas.

Los objetivos principales para el análisis estadístico de la muestra fueron: estimar, en primer lugar, un modelo matemático descriptivo y predictivo que permita conocer los componentes de la varianza de las variables respuesta así como separar los efectos *nuisance* de aquellos que son de interés para este estudio, la variabilidad de la PA a muy corto y a largo plazo; en segundo lugar, a partir de los valores que predice el modelo, analizar la influencia sobre la VPA

de factores de riesgo cardiovascular susceptibles de ser modificados por los tratamientos médicos.

RECOGIDA DE LOS DATOS

Se recogieron datos en un total de 871.856 visitas. Los sujetos acudieron a consulta, de promedio, en 5 ocasiones. Si bien, el rango del número de visitas por sujeto fue entre 4 y 23. El 99,67% de los sujetos acudieron entre 4 y 7 veces a consulta. En cada visita se realizó una medición de los parámetros clínicos de interés y dos mediciones en el caso de la PAS, la PAD y la FC. Ver tabla 2.

TABLA 2. PERCENTILES NÚMERO DE VISITAS POR SUJETO

min	1%	5%	25%	50%	75%	95%	99%	max
4	4	4	4	5	6	7	7	23

Se recogieron un total de 1.743.712 observaciones de las variables respuesta (medidas de PAS, PAD y FC). Se registraron, de promedio, 10 **observaciones** por sujeto. En el 99,67% de los sujetos, se recogieron entre 8 y 14 medidas. Ver tabla 3.

TABLA 3. PERCENTILES NÚMERO DE OBSERVACIONES POR SUJETO

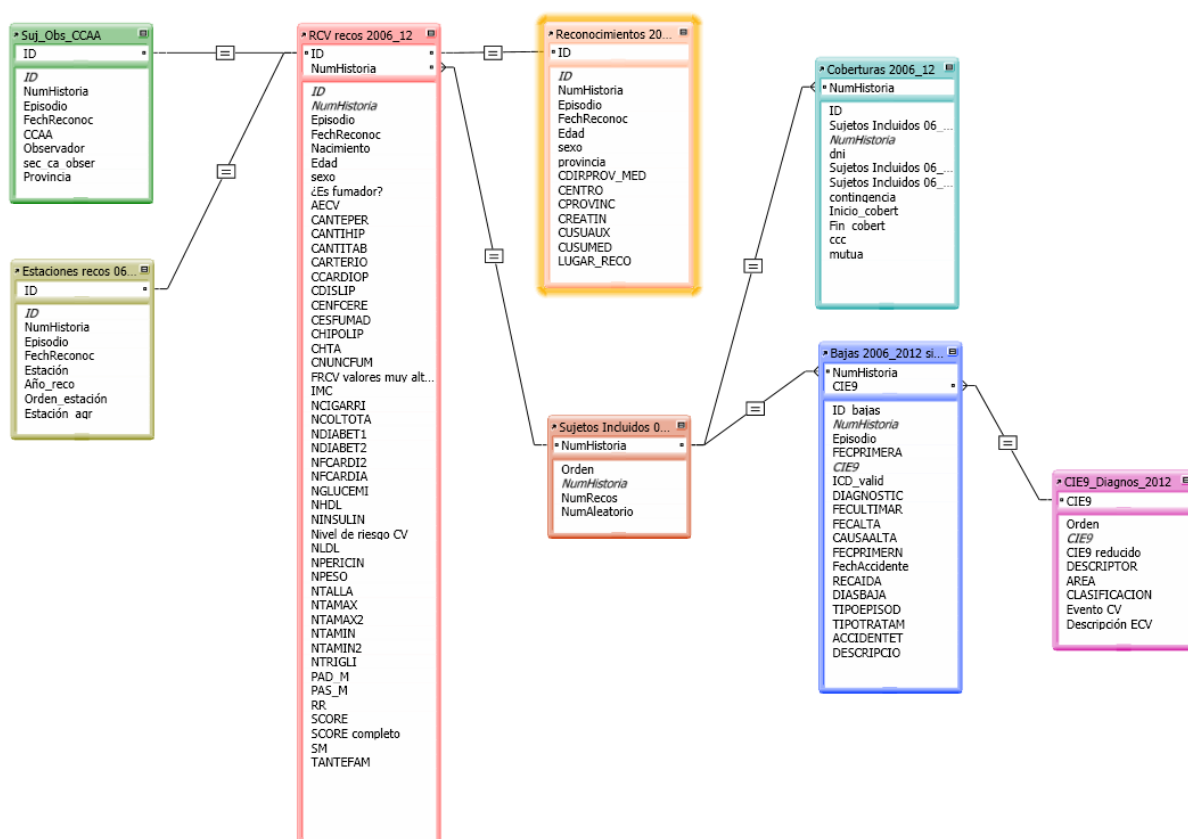
min	1%	5%	25%	50%	75%	95%	99%	max
8	8	8	8	10	12	14	14	46

Se creó una base de datos (BD) relacional para almacenar, validar y facilitar el manejo y selección posterior de los datos que se utilizarían en el análisis estadístico. Para poder manejar una cantidad muy grande de datos y poder realizar las tareas propias del diseño, creación y mantenimiento de una BD, utilizamos el paquete estadístico FileMaker Pro Advanced 11.0v3. Utilizando este software, se calcularon nuevos valores y se crearon las variables necesarias para contenerlos. Así por ejemplo, se calcularon los valores correspondientes

utilizando la fórmula SCORE para países de bajo riesgo y para el riesgo relativo (199), el Síndrome Metabólico (200), el Índice de Masa Corporal (201) y otras. También se crearon variables cuyos valores resumían los de un conjunto de variables. Por ejemplo, una variable indicadora marcaba si un sujeto era fumador o no basándose en las respuestas del sujeto a varias preguntas como: ¿fuma? ¿cuántos cigarrillos al día? ¿cuánto tiempo hace que dejó de fumar? ¿está en tratamiento para dejar de fumar?

En la figura 1 podemos ver un esquema del diseño de dicha BD relacional.

FIGURA 1. DISEÑO DE LA BD



Patrones de la recogida de los datos

En la tabla 4 pueden observarse un esquema donde se muestran los patrones más frecuentes de observaciones recogidas de las variables respuesta (PAS y PAD).

TABLA 4. PATRONES DE LA RECOGIDA DE LOS DATOS.

			Patrones más frecuentes del número de observaciones recogidas																					
Frecuencia	%	% Acum	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
79.830	44,64	44,64	●	●	●	●	●	●	●	●														
53.979	30,19	74,83	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●												
32.858	18,38	93,21	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●										
11.551	6,46	99,67	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●								
440	0,25	99,91	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●						
50	0,03	99,94	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●				
14	0,01	99,95	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		
6	0,00	99,95	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
18	0,05	100,00	Otros patrones																					
178.812	100,00																							

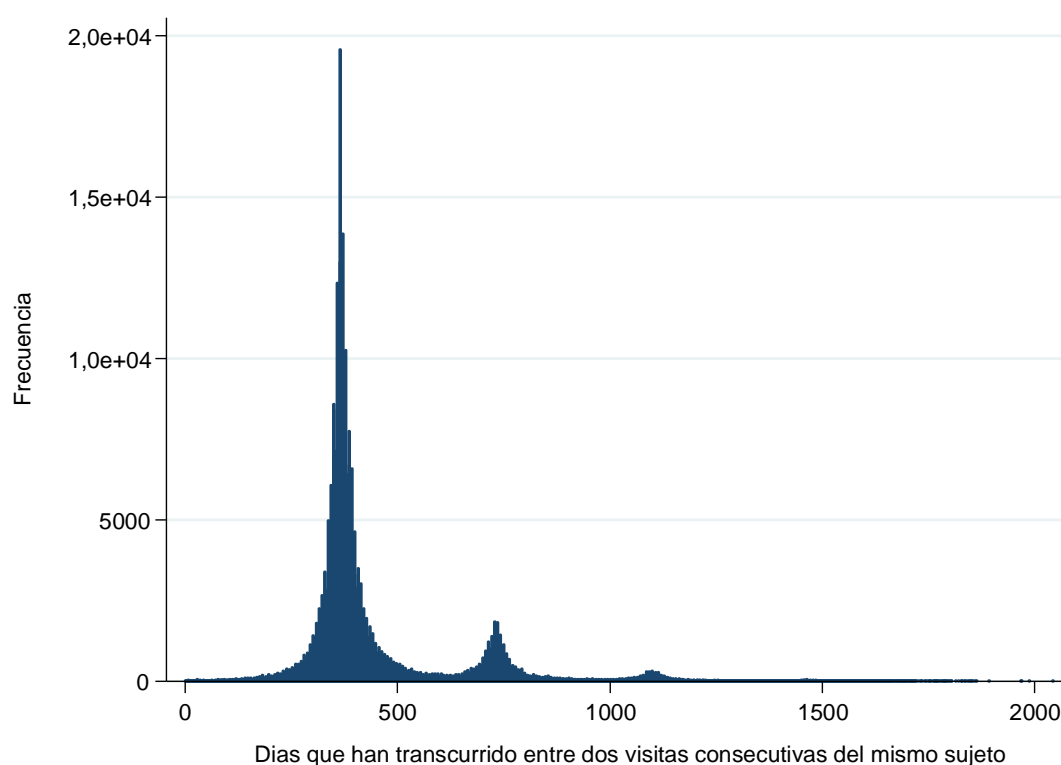
Tiempo transcurrido entre visitas

Las visitas se sucedieron en intervalos de tiempo con duraciones próximas a un año, generalmente. En algunos casos, el sujeto no acudió a alguna de las visitas y, entonces, el periodo transcurrido puede aproximarse a dos años o, muy raramente, a tres, como puede apreciarse en la figura 2. En el 75,8% de los casos transcurrieron entre 256 y 475 días, es decir, un año ± 110 días ($\pm 30\%$). Algunos sujetos acudieron a consulta en más ocasiones, aparte de las revisiones anuales. En estos casos, los periodos transcurridos son más cortos. En la tabla 5 puede observarse la distribución del tiempo transcurrido.

TABLA 5. PERCENTILES DEL TIEMPO (DÍAS) TRANSCURRIDO ENTRE LAS VISITAS

min	1%	5%	25%	50%	75%	95%	99%	max
1	171	287	354	374	435	820	1182	2043

FIGURA 2. DÍAS TRANSCURRIDOS ENTRE VISITAS



Variables utilizadas en el estudio

Las siguientes variables fueron utilizadas en el estudio para estimar los modelos matemáticos y para analizar los efectos de diversos FRCV sobre la VPA.

1. Variables respuesta:

- a) PAS (presión arterial sistólica o valores máximos de la PA).
- b) PAD (presión arterial diastólica o valores mínimos de la PA).

2. Covariables que influyen sobre los valores de PA y sobre su variabilidad:

- c) Estación del año.
- d) FC.

3. Variables de agrupación que identifican los niveles con efectos aleatorios:

- e) Comunidad Autónoma.

- f) Observador.
- g) Sujeto.
- h) Interacción entre Sujeto y Observador.
- i) Visita.

4. **Factores de Riesgo Cardiovascular no modificables** con terapias médicas:

- j) Sexo.
- k) Edad.
- l) **Antecedentes familiares** de enfermedad cardiovascular.
- m) **Antecedentes personales** de enfermedad cardiovascular. Esta variable resume otras tres: antecedentes de enfermedad coronaria, de enfermedad cerebro-vascular y/o de arteriopatía periférica.

5. **Factores de Riesgo Cardiovascular modificables** con terapias médicas y/o intervención sobre el estilo vida:

- n) **Tabaquismo**. Resume dos variables: ¿fuma? y/o ¿está en tratamiento para dejar de fumar?. Codificada con: 0 “No”, 1 “Sí”.
- o) **Síndrome Metabólico**. Codificada con: 0 “No”, 1 “Sí”.
- p) **Obesidad**. Índice de Masa Corporal elevado ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Codificada con: 0 “No”, 1 “Sí”.
- q) **Perímetro abdominal** elevado (hombre $> 102 \text{ cm}$ / mujer $> 88 \text{ cm}$). Codificada con: 0 “No”, 1 “Sí”.
- r) **HTA**. Esta variable incluye y resume los valores de otras 6, a saber: antecedentes personales o diagnóstico previo de HTA, en tratamiento antihipertensivo, sujeto hipertenso (cifras de PAS $\geq 140 \text{ mmHg}$ y/o PAD $\geq 90 \text{ mmHg}$) y sujeto con Riesgo Cardiovascular alto por HTA (PAS $\geq 180 \text{ mmHg}$ y/o de PAD $\geq 110 \text{ mmHg}$). Esta variable se codificó con 3 valores: 0 “Normotenso”, 1 “Hipertenso”, 2 “RCV alto por HTA”.

- s) **Dislipemia.** Esta variable incluye y resume los valores de otras 6, a saber: antecedentes personales o diagnóstico previo de dislipemia, en tratamiento hipolipemiante, con hiper-trigliceridemia ($TG \geq 150$ mg/dl), con hiper-colesterolemia (colesterol total ≥ 200 mg/dl), con valores elevados de LDL en sangre ($LDL \geq 130$ mg/dl), con cifras bajas de HDL en sangre (hombre < 40 mg/dl o mujer < 50 mg/dl) y sujeto con Riesgo Cardiovascular alto por dislipemia (colesterol total ≥ 320 mg/dl o $LDL \geq 240$ mg/dl) . Esta variable se codificó con 3 valores: 0 “Normal”, 1 “Dislipemia”, 2 “RCV alto por dislipemia”.
- t) **Diabetes.** Esta variable incluye y resume los valores de otras 6, a saber: Diabetes Mellitus 1 con micro-albuminuria, Diabetes Mellitus 2 diagnosticada, sujeto en tratamiento con Insulina, antecedentes personales de diabetes y glucemia basal ≥ 126 mg/dl. Codificada con: 0 “No diabético”, 1 “Diabético”.

Método de medición de la PA y la FC

Los valores observados de las variables respuesta (PAS y PAD) y de la FC se obtuvieron en consulta siguiendo los procedimientos recomendados por la Guía 2003 para el manejo de la Hipertensión Arterial de las Sociedades Europeas de Hipertensión y de Cardiología (70). De acuerdo con dicha guía, y con el fin de reducir al mínimo los errores y los sesgos de medida y de controlar, en la medida de lo posible, los efectos no deseados de algunos factores influyentes, se siguieron las siguientes recomendaciones:

1. Antes de iniciar las mediciones, permitir que el paciente repose sentado durante 3-5 minutos en una habitación tranquila.
2. Recoger al menos dos mediciones separadas por 1-2 minutos, como mínimo. Considerar el empleo de la media de ambas medidas.

3. Utilizar un manguito con una bolsa hinchable estándar de 12-13 cm de longitud y 35 cm de anchura. Para brazos gruesos (mayores de 32 cm de circunferencia) o muy delgados (y niños) disponer de manguitos apropiados (de mayor y menor tamaño, respectivamente).
4. Colocar el brazalete a la altura del corazón (cualquiera que sea la posición del sujeto).
5. Cuando se utilice auscultación, utilizar los ruidos I (aparición) y V (desaparición) de Korotkoff para identificar las presiones sistólica y diastólica, respectivamente.
6. Medir la frecuencia cardíaca por palpación del pulso (durante 30 segundos) en posición sedente, después de realizar la segunda medida de la PA.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Conocimiento y preparación de los datos

Antes de proceder al diseño y estimación de los modelos, era necesario realizar un análisis exploratorio de los datos y el análisis descriptivo de las variables que se iban a incluir en los modelos.

Las tareas relacionadas con esta fase se realizaron en diferentes momentos y con varios paquetes estadísticos. Cualquiera de ellos es válido para realizar estos análisis. En concreto, se utilizaron los siguientes paquetes estadísticos: Statistica 10 de StatSoft Inc, SPSS Statistics 17 de IBM, lenguaje R de la *R Foundation for Statistical Computing*, Stata 12 y Microsoft Excel 14.

Análisis exploratorio

El análisis exploratorio, más extenso, era necesario para conocer en profundidad los datos recogidos en el estudio, su estructura, sus características, su calidad, las relaciones entre ellos, conocer el impacto de los datos perdidos y realizar las correcciones, transformaciones y cálculos necesarios.

Aunque este análisis era un paso previo imprescindible, se ha omitido sus resultados en el presente documento debido a su gran extensión y porque se alejaban de los objetivos de este estudio.

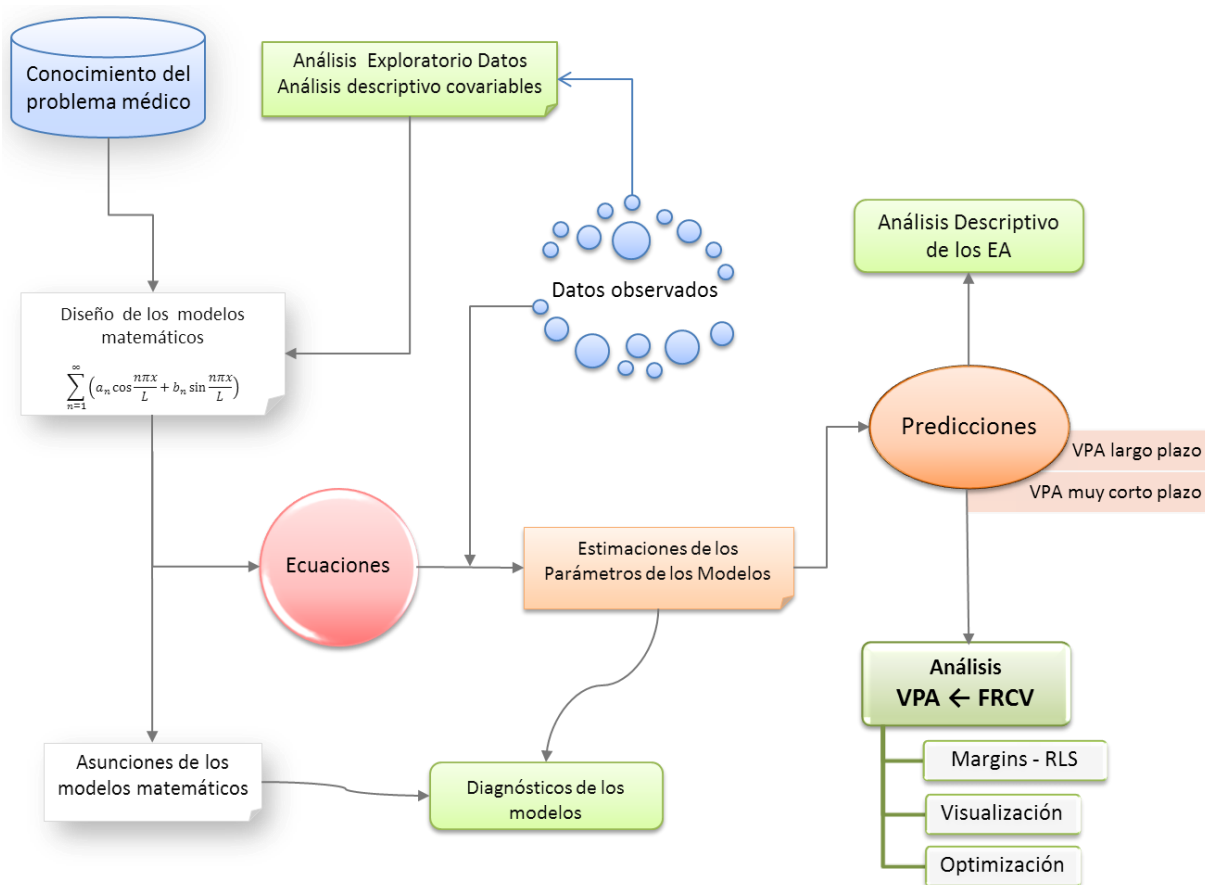
Análisis descriptivo de las variables de interés

Posteriormente, se realizó el Análisis Descriptivo de las variables que iban a ser incluidas en los modelos matemáticos. Sus resultados se exponen en el capítulo de Resultados del presente documento.

Diseño, estimación y aplicación de los Modelos matemáticos

Se diseñaron dos modelos matemáticos longitudinales con efectos mixtos (fijos y aleatorios) y, posteriormente, a partir de los datos observados se estimaron los parámetros para ambos modelos. A partir del diseño de los modelos y de las estimaciones de los parámetros se obtuvieron las ecuaciones que explican las relaciones entre las diferentes variables incluidas en los mismos y que permitieron estimar las predicciones de ambos modelos. Entre dichas predicciones, se estimaron los valores para la VPAS y VPAD entre-visitas (largo plazo) e intra-visita (muy corto plazo) para cada una de las observaciones. Dichas predicciones se estimaron después de descartar los efectos fijos de algunas covariables que influyen sobre la PA y también los efectos aleatorios consecuentes a las diferencias entre los observadores, los sujetos, el entorno, los dispositivos utilizados y otras variables no observadas que también pueden influir sobre la PA. Ver figura 3.

FIGURA 3. PASOS DEL PLAN ESTADÍSTICO



La estimación de estos modelos fue un paso previo que permitió descartar los efectos *nuisance* sobre la PA y obtener los valores de VPA que deseábamos analizar. Las nuevas variables así obtenidas, VPAS y VPAD entre-visitas e intra-visita, fueron utilizadas como variables dependientes para estimar sus relaciones con FRCV conocidos.

Diseño de los modelos matemáticos

Se estimaron 2 modelos longitudinales con efectos mixtos (fijos y aleatorios) para 2 variables respuesta, PAS y PAD, que recogen respectivamente los valores máximos y mínimos de un mismo parámetro, la presión arterial. Por efectos fijos entendemos la dependencia de las variables respuesta de covariables conocidas, como la edad y el sexo o la frecuencia cardiaca del sujeto. Es la parte determinista del modelo. Por efectos aleatorios, entendemos la dependencia,

de dichas variables respuesta, de factores desconocidos pero que puede ser agrupados y asociados con las diferentes categorías de variables conocidas como, por ejemplo, las que identifican a cada uno de los observadores o de los sujetos que participaron en el estudio. Es la parte aleatoria del modelo. Las estimaciones de los parámetros de dichos modelos se realizaron con la ayuda del paquete estadístico Stata 12.0.

Estructura de los datos

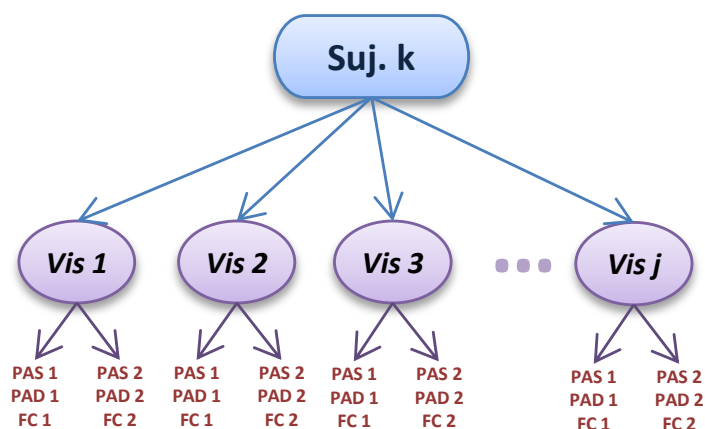
Hemos de recordar la siguiente afirmación de Pickering: "...podemos presuponer que tanto la labilidad de la PA como el nivel de la misma sean FRCV ... debemos de prestar atención no sólo a los niveles habituales de la PA sino, también, a los cambios de los mismos..." (79). Siguiendo esta afirmación y el carácter de proceso estocástico de la PA, lo más razonable sería registrar todos los valores de la PA que fuera posible y analizar tanto los niveles en que habitualmente se sitúan como las fluctuaciones de la misma a lo largo del tiempo. No era posible obtener todas medidas (posibles) de la PA de un mismo sujeto pero si una muestra discreta con varias observaciones a lo largo de algunos años.

CARÁCTER LONGITUDINAL DE LAS OBSERVACIONES

Como vimos en la sección "Diseño del estudio" en la página 69, se trata de un estudio longitudinal con medidas repetidas, por sujeto, de los parámetros de interés. Se registraron medidas repetidas de todos los parámetros demográficos y clínicos de interés en cada una de las diferentes visitas que realizó el sujeto. Además, en cada visita se replicaron las mediciones de las variables respuesta del modelo; es decir, se midieron y registraron por dos veces los valores de la PAS y de la PAD. También se midió dos veces la FC.

La estructura longitudinal de los datos se muestra en el esquema de la figura 4.

FIGURA 4. ESQUEMA DEL CARÁCTER LONGITUDINAL DE LOS DATOS.

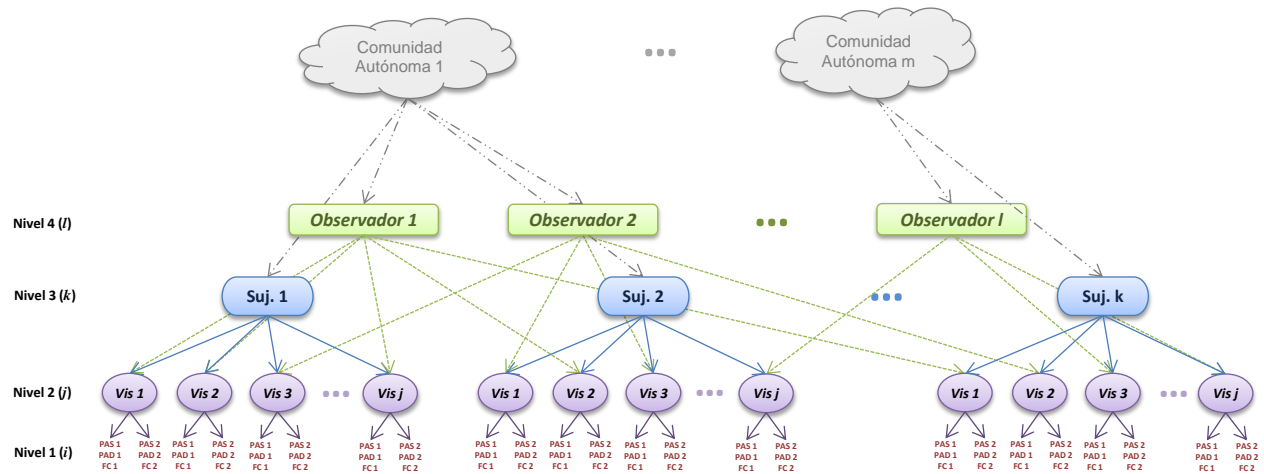


ESTRUCTURA DE LOS DATOS DE LA MUESTRA

Como hemos visto al inicio de este apartado (“Diseño de los modelos matemáticos”), los posibles efectos de factores desconocidos sobre las variables respuesta, denominados efectos aleatorios, puede ser agrupados y asociados con las diferentes categorías de variables conocidas. Para incluirlos en el modelo introduciremos en éste las correspondientes variables conocidas. Previamente, hemos de analizar la estructura de los datos con relación a dichas variables. Los datos de este estudio están organizados en los 4 niveles que se representan en la Figura 5. El nivel 1 contiene todas las observaciones registradas, cada una de las medidas recogidas de PAS, PAD y FC. Los valores de este nivel se anidan dentro del siguiente, el nivel 2, que contiene todas y cada una de las visitas realizadas por cada uno de los sujetos. El nivel 2, a su vez, se anida en el nivel 3 pero también en el nivel 4. El nivel 3 no se anida en el 4 sino que ambos se cruzan para cada visita del nivel 2. Así, un observador determinado realizó las mediciones en una de las visitas de un sujeto, pero en la siguiente visita del mismo sujeto pudo realizarlas el mismo observador u otro distinto. Los niveles se denotan en las ecuaciones que veremos más adelante con las siguientes letras: *i* para el nivel 1, *j* para el 2, *k* para el 3 y *l* para el 4. El último de los niveles, que corresponde a las Comunidades Autónomas, es ficticio. Se utilizó dicha variable para anidar en ella tanto a los sujetos como a los observadores.

Esta técnica permitió reducir el número de categorías (correspondientes a los cruces entre observadores y sujetos) para hacer posibles los cálculos.

FIGURA 5. ESQUEMA DE LA ESTRUCTURA DE LOS DATOS.

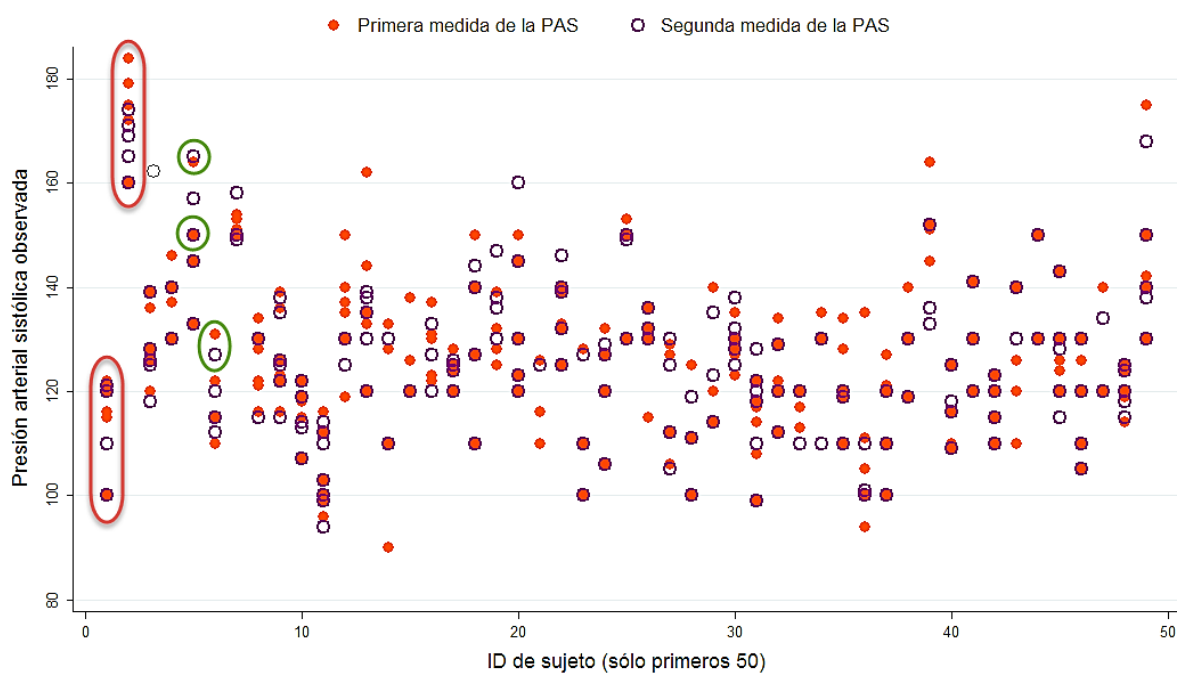


CORRELACIONES INTRA-CLASE ENTRE LAS OBSERVACIONES

Entre los valores anidados dentro de la misma categoría de un nivel habrá cierto grado de correlación (correlación intra-clase) ya que compartirán los mismos valores para algunas variables influyentes. La existencia de dicha correlación intra-clase equivale, como si fuera la otra cara de una moneda, a diferencias entre las clases del mismo nivel. Dichas correlaciones intra-clase (o diferencias entre clases) son el producto del efecto o efectos de una o más variables desconocidas cuyos valores son compartidos por los miembros de una misma clase pero que difieren entre clases. Este efecto, o suma de efectos, es lo que conocemos como efecto aleatorio del nivel correspondiente.

Podemos observar esas correlaciones en la figura 6. En ella se representan todas las medidas registradas de los 50 primeros sujetos. Las medidas de cada sujeto aparecen como columnas de puntos con diferente formato según correspondan a la primera o a la segunda medida.

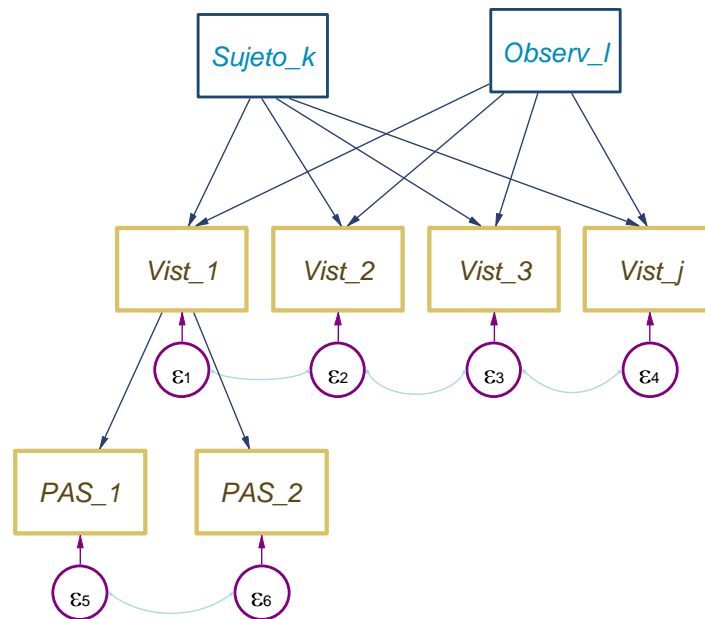
FIGURA 6. MEDIDAS DE PA REPETIDAS POR SUJETO



Observamos que todas las medidas de PA de un sujeto presentan cierta correlación entre ellas a la vez que diferencias con las medidas de otro sujeto. Además, podemos ver que en ocasiones ambas medidas coinciden pero en muchas otras ocasiones son diferentes. Por lo tanto, en el gráfico anterior podemos observar fácilmente diferencias entre medidas de PAS intra-sujeto e intra-visita (ejemplos enmarcados en color verde), diferencias intra-sujeto y entre-visitas (ejemplos enmarcados en color naranja) y diferencias entre sujetos (entre columnas de puntos).

En la figura 7 se representan estas correlaciones de forma muy esquemática.

FIGURA 7. ESQUEMA DE LAS CORRELACIONES INTRA-CLASE.



Entre las visitas anidadas bajo un mismo sujeto y/o un mismo observador existirán correlaciones intra-clase debido a variables que pueden cambiar entre clases (distintos sujetos o distintos observadores) pero permanecer constantes dentro de una misma clase. Por lo tanto, también existirán diferencias entre las visitas de sujetos y/o observadores distintos. En este caso, además, podrán existir efectos de la interacción entre un sujeto y un observador determinados.

Dentro de cada visita del mismo sujeto, se anidan las observaciones; es decir, las dos medidas de PAS y las dos de PAD. Todas ellas han sido realizadas sobre el mismo sujeto y por el mismo observador. Por lo tanto, también existirá una correlación intra-clase entre ellas (o diferencias con las medidas realizadas en otra visita).

Diseño de los modelos y ecuaciones

Como ya he comentado anteriormente, se utilizaron modelos lineales longitudinales mixtos con efectos fijos y aleatorios. Éste modelo es una extensión del modelo lineal general que permite sumar efectos aleatorios que

nos ayudará a ajustar el modelo por distintos factores a diferentes niveles. Son longitudinales porque había medidas repetidas para un mismo sujeto a lo largo del tiempo y entre dichas medidas existirá cierto grado de correlación intra-sujeto. La fórmula general para estos modelos es la siguiente:

$$y = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}\mathbf{u} + \varepsilon$$

Siendo:

- y vector de respuestas
- \mathbf{X} matriz conocida (según diseño del modelo) para los efectos fijos
- $\boldsymbol{\beta}$ vector desconocido de los efectos fijos que se van a estimar
- \mathbf{Z} matriz conocida (según diseño del modelo) para los efectos aleatorios
- \mathbf{u} vector desconocido de los efectos aleatorios que se van a estimar
- ε vector de los errores aleatorios no observados

Los modelos de este estudio se especificaron de acuerdo con las siguientes ecuaciones (para una observación particular):

$$PAS_{ijkl} = \beta_0 + \zeta_{0j}^{(2)} + \zeta_{1k}^{(3)} + \zeta_{2l}^{(4)} + \zeta_{3kl}^{(3*4)} + \zeta_{4l}^{(4)} * Observ_l + \beta_1 * sexo_k + \beta_2 * edad_{jk} + \beta_3 * Ant_pers_ECV_{jk} + \beta_4 * Ant_fam_ECV_{jk} + \beta_5 * Estación_{jk} + \beta_6 * FC_{ijkl} + \beta_7 * Observ_l + \epsilon_{ijkl}$$

$$PAD_{ijkl} = \beta_0 + \zeta_{0j}^{(2)} + \zeta_{1k}^{(3)} + \zeta_{2l}^{(4)} + \zeta_{3kl}^{(3*4)} + \zeta_{4l}^{(4)} * Observ_l + \beta_1 * sexo_k + \beta_2 * edad_{jk} + \beta_3 * Ant_pers_ECV_{jk} + \beta_4 * Ant_fam_ECV_{jk} + \beta_5 * Estación_{jk} + \beta_6 * FC_{ijkl} + \beta_7 * Observ_l + \epsilon_{ijkl}$$

(Nota: se han destacado en color rojo los términos que serán el objetivo de este estudio.)

Como ayuda para interpretar los términos de estas ecuaciones se puede consular “ANEXO I: Guía para interpretar las ecuaciones”, al final de este documento.

Como hemos indicado anteriormente, los términos de interés para este estudio serán dos:

- a) La variabilidad de la PA a largo plazo o **entre visitas** de un mismo sujeto, es decir, los efectos aleatorios del nivel 2 (j), $\zeta_{0j}^{(2)}$.
- b) La variabilidad de la PA a muy corto plazo o **intra-visita**, es decir entre la primera y la segunda medición efectuadas por un mismo observador durante la misma visita del mismo sujeto. Se corresponde con los errores residuales del modelo, ϵ_{ijkl} .

El resto de los términos de las ecuaciones presentadas, tanto los que corresponden a los efectos fijos como al resto de efectos aleatorios, serán considerados como efectos *nuisance*, es decir, efectos que no son de interés para este estudio. Por lo tanto, los incluimos en el modelo para controlarlos y descontarlos de la varianza total de las variables respuesta de modo que no influyan en nuestros resultados. No obstante, también servirán para confirmar la presencia en nuestra muestra de dichos efectos, que suponemos pueden existir de acuerdo con las evidencias publicadas y aceptadas hasta el momento de realizar este estudio.

Asunciones de los modelos

Dadas las covariables y los efectos aleatorios para cada grupo de datos, si las estructuras de la media y de la covarianza están correctamente especificadas, entonces los estimadores de todos los parámetros en el modelo, así como los errores estándar, serán consistentes y asintóticamente eficientes. Además, no deberá de existir correlación entre las covariables y la parte aleatoria del modelo. Para que los coeficientes estimados no sean sesgados, se precisa, además de una estructura de la media correcta, una distribución simétrica de los errores residuales.

Para los modelos que hemos especificado asumimos los principios (202) que pueden consultarse en “ANEXO II: Asunciones de los modelos”, al final de este documento.

Correlaciones intra-clase

En el “ANEXO III: Correlaciones intra-clase”, al final de este documento, pueden consultarse las fórmulas y supuestos utilizados en este estudio para estimar las correlaciones intra-clase, los diferentes componentes de la varianza de las variables dependientes y el coeficiente de determinación para los efectos fijos del modelo.

Contrastes de hipótesis, diagnósticos y correlaciones intraclass

Una vez que se estimaron los coeficientes para los efectos fijos, las DE para los aleatorios y los errores residuales así como los errores estándar de todos ellos, se realizaron los correspondientes contrastes de hipótesis para saber si eran estadísticamente significativos. Esto se hizo para cada uno de los coeficientes y para el conjunto del modelo. También se comparó si el modelo estimado es significativamente diferente de otro modelo de regresión lineal ordinaria que incluyera las mismas covariables.

Posteriormente, se realizaron pruebas diagnósticas para conocer si el modelo era correcto de acuerdo con las especificaciones previstas durante su diseño. Concretamente, se comprobó que las estimaciones obtenidas cumplieran las condiciones asumidas para los modelos, que se han expuesto en “Asunciones de los modelos” en la página 85.

Estimación de las predicciones para los efectos fijos y aleatorios

Por último, se procedió a estimar las predicciones de los efectos aleatorios a todos los niveles utilizando métodos empíricos de Bayes (203). También se

estimaron las predicciones del conjunto de los efectos fijos de las covariables del modelo y los errores residuales.

Con ellos era posible estimar las predicciones del modelo para los valores de PA para cada una de las observaciones del estudio. También era posible predecir valores para la VPA entre-visita e intra-visita para cada una de las observaciones. Estos valores podían ser utilizados posteriormente para valorar los efectos de los FRCV modificables sobre las mismas.

Variabilidad de la PA y FRCV

Se estudiaron dos tipos de variabilidad: la variabilidad a largo plazo o variabilidad entre-visitas y la variabilidad a muy corto plazo o intra-visita. Como vimos en “Diseño de los modelos y ecuaciones” en la página 97, la primera de ellas corresponde con los efectos aleatorios a nivel de visita ($\zeta_{0j}^{(2)}$). Y la segunda con los valores residuales del modelo (ϵ_{ijkl}). Y ambas se calcularon para la PAS y para la PAD.

Para analizar las relaciones entre la variabilidad de la PA (VPA) a largo plazo y los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) se utilizaron las predicciones estimadas, con métodos empíricos bayesianos, a partir de los modelos matemáticos expuestos. En concreto, utilizamos las predicciones de los efectos aleatorios entre visitas a partir del correspondiente modelo (VPAS y VPAD). En este caso interesa analizar las varianzas de las distribuciones de dichas predicciones.

Para la VPA a muy corto plazo teníamos dos opciones:

1. Calcularla a partir de los valores observados de PA (PAS y PAD) utilizando las siguientes fórmulas:

$$VPAS_{intra-visita} = |PAS_1 - PAS_2| \quad VPAD_{intra-visita} = |PAD_1 - PAD_2|$$

2. Utilizar las predicciones estimadas a partir del modelo utilizando la fórmula:

$$VPAS_{intra-visita} = Residuales PAS_1 - Residuales PAS_2$$

$$VPAD_{intra-visita} = Residuales PAD_1 - Residuales PAD_2$$

En ambos casos, los valores representan medidas del mismo parámetro, pero se generan a través de procesos diferentes y no tienen por qué ser idénticamente iguales pero si equivalentes. Se comprobará si son realmente equivalentes.

Comparaciones múltiples post-estimación.

Después de haber estimado los modelos y de haber realizado los diagnósticos y calculado las predicciones para todos los efectos, se procedió a analizar la influencia que podrían tener algunos Factores de Riesgo Cardiovascular conocidos, que pueden ser modificados con la intervención terapéutica o con cambios en el estilo de vida, sobre la variabilidad de la PA en los plazos “muy corto” y “largo”.

Para poder valorar dicha influencia, se estimaron modelos marginales ANOVA univariante y de Regresión Lineal simple para datos longitudinales (medidas repetidas).

Aunque se realizaron múltiples comparaciones, dado que las mismas se estimaron y valoraron posteriormente de forma independiente, no se consideró necesario aplicar ajustes para comparaciones múltiples. Aun así, si se comprobó que los resultados no cambiaban si se aplicaban éstas.

Para éstas comparaciones se utilizaron como variables dependientes los valores predichos por el modelo para VPAS y VPAD, a muy corto y a largo plazo, y como

variables independientes los Factores de Riesgo Cardiovascular modificables expuestos anteriormente en “Variables utilizadas en el estudio”, en la página 87. De éstas, “Tabaquismo”, “Síndrome Metabólico”, “Obesidad”, “Perímetro abdominal elevado” y “Diabetes” eran variables dicotómicas indicadoras de la presencia o ausencia del factor de riesgo. En cambio, las variables “HTA” y “Dislipemia” eran variables ordinales con tres valores posibles: ausencia del factor, presencia del mismo o riesgo cardiovascular elevado por valores extremadamente altos de dichos factores.

CUMPLIMIENTO DE LAS EXIGENCIAS ÉTICAS Y LEGALES

Se cumplió toda la normativa vigente en España y en la Comunidad Europea con relación a las implicaciones éticas, legales y de protección de datos personales de los pacientes.

También se respetó y siguió escrupulosamente, por todas las personas implicadas en esta investigación, la Declaración de Helsinki, que es la base ética aceptada internacionalmente para la investigación con seres humanos.

Confidencialidad de los datos

Se respetó y cumplió la normativa relativa a la confidencialidad de los datos del sujeto y todo lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD). En ningún caso se han almacenado, tratado, transferido o divulgado datos de carácter personal de los sujetos. Los datos fueron disociados de modo que la identidad de los sujetos se mantuvo siempre en el anonimato.

Evaluación beneficio-riesgo para los sujetos de investigación

Al tratarse de un estudio observacional sin ninguna intervención terapéutica, el mismo carecía de riesgos para la salud de los sujetos por lo que no fue necesario tomar ninguna medida al respecto. En ningún caso la inclusión en este estudio fue motivo de prescripción o de modificación de la práctica clínica habitual.

Los sujetos podrán beneficiarse en el futuro de un mayor conocimiento sobre la PA, su variabilidad, el riesgo cardiovascular asociado y los tratamientos más óptimos en cada caso. Este estudio contribuye a aumentar las evidencias y los conocimientos sobre estos temas.

RESULTADOS

DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

A continuación presentamos un análisis descriptivo de las variables de interés de la muestra.

Factores de Riesgo Cardiovascular no modificables

Comenzaremos por los Factores de Riesgo Cardiovascular no modificables con terapias médicas, ya que incluyen el sexo y la edad, que son variables muy importantes a la hora de describir una muestra para un estudio epidemiológico. Obviamente, no podemos intervenir sobre los sujetos para cambiar los efectos de estos factores sobre la PA.

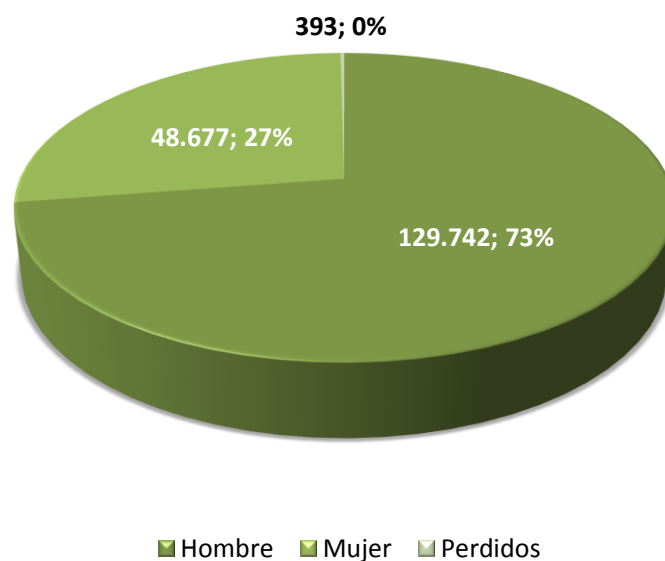
Sexo

La muestra contenía mayor proporción de hombres (72,56%) que de mujeres (27,22%), ver tabla 6 y figura 8. Se perdió, por algún motivo, el valor de esta variable en 393 sujetos, un 0,22% de la muestra.

TABLA 6. SEXO

Sexo	Frecuencia	Porcentaje	Acumulado
Hombre	129.742	72,56	72,56
Mujer	48.677	27,22	99,78
Perdidos	393	0,22	100
Total	178.812	100	

FIGURA 8. SEXO



Edad

Los hombres tenían una edad media (casi 38 años) ligeramente superior a la de las mujeres (36,5 años), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($F=749,68$; $p<0,001$). Las edades presentaban rangos y desviaciones muy parecidas para ambos sexos, aunque ligeramente más elevadas para los hombres. Ver tabla 7.

TABLA 7. EDAD

Edad	N	Media	DE	Min	Max
Hombre	129.730	37,86	10,10	16	80
Mujer	48.672	36,42	9,25	16	76

En la figura 9, así como en la tabla 8, podemos observar el gran parecido entre las distribuciones de frecuencias para ambos sexos. Se representan las frecuencias relativas con relación al nº total de sujetos de cada categoría. También podemos apreciar ligeras diferencias en las proporciones relativas por

tramos de edad. Así, la proporción relativa de mujeres tiende a ser mayor en los edades más jóvenes (por debajo de los 40 años), mientras que dichas proporciones se igualan en edades medias (40-44 años) de la vida y pasan a ser relativamente más elevadas para los hombres en las edades más avanzadas (por encima de 45 años).

FIGURA 9. DISTRIBUCIONES POR EDAD Y SEXO

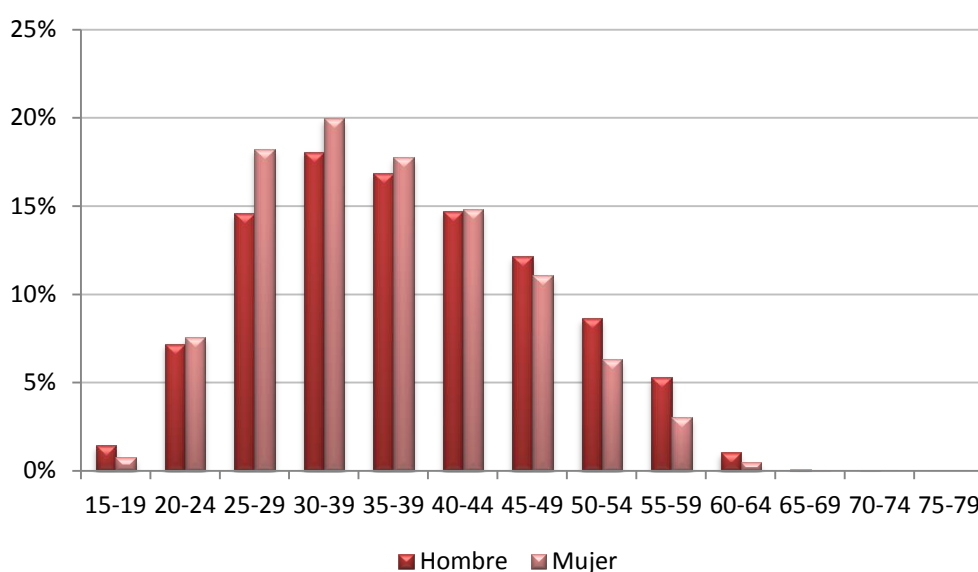


TABLA 8. DISTRIBUCIONES DE FRECUENCIAS PARA SEXO

Edad	Hombre	Mujer	Total
15-19	1,4%	0,8%	1,3%
20-24	7,2%	7,6%	7,3%
25-29	14,6%	18,2%	15,6%
30-39	18,1%	20,0%	18,6%
35-39	16,9%	17,8%	17,1%
40-44	14,7%	14,8%	14,7%
45-49	12,1%	11,1%	11,9%
50-54	8,6%	6,3%	8,0%
55-59	5,3%	3,0%	4,7%
60-64	1,0%	0,5%	0,9%

Edad	Hombre	Mujer	Total
65-69	0,1%	0,0%	0,1%
70-74	0,0%	0,0%	0,0%
75-79	0,0%	0,0%	0,0%
Total	100,0%	100,0%	100,0%

Estas pequeñas diferencias entre ambas distribuciones son, en conjunto, estadísticamente significativas. Comparando las distribuciones por tramos de edad, Pearson $\chi^2(12) = 1,3e+03$; $p < 0,001$. Comparándolas como variables continuas, prueba de Kolmogorov-Smirnov = 0,0595; $p < 0,001$.

Antecedentes personales de ECV

Tenemos que recordar que esta variable resume los valores de otras tres variables: antecedentes de enfermedad coronaria, de enfermedad cerebrovascular y/o de arteriopatía periférica. Dado que los antecedentes pueden cambiar no sólo entre sujetos sino también entre visitas del mismo sujeto (si ha sufrido un evento cardiovascular entre dos visitas), pero no dentro de la misma visita del mismo sujeto, hemos estimado su frecuencia sobre el total de visitas de todos los sujetos de la muestra.

Encontramos 1.958 sujetos (el 1,1% de la muestra) con antecedentes de ECV en alguna visita (o en varias).

Antecedentes familiares de ECV

El 4,4% de los sujetos, 11.216 individuos, tenían antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular.

Variables respuesta

PAS

La distribución de frecuencias de los valores de la PAS se parece mucho a una distribución normal salvo por la presencia de preferencias de valores por parte de los observadores que los han medido y registrado. Es decir, podemos apreciar que, en ocasiones, el observador redondea las cifras obtenidas hacia múltiplos de 5 y, especialmente, hacia las decenas más próximas. Ver tabla 9.

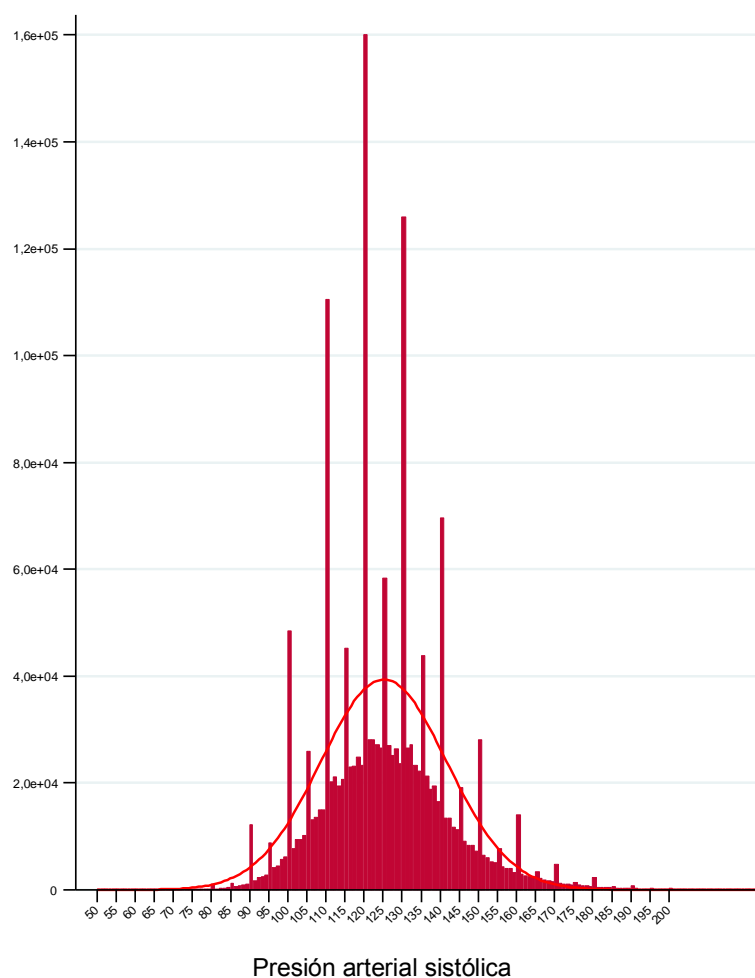
TABLA 9. ¿VALORES DE PAS REDONDEADOS?

	Frecuencia	%
<i>No es múltiplo</i>	842.543	51,46
<i>Terminado en 5</i>	215.923	13,19
<i>Múltiplo de 10</i>	578.658	35,35
Total	1.637.124	100,00

Además, observamos valores extremos en ambas colas que se alejan de los valores esperados en una distribución normal. Por todo ello, las pruebas de ajuste a una distribución normal (prueba de normalidad con asimetría y curtosis, prueba de Kolmogorov-Smirnov) no son estadísticamente significativas ($\chi^2 = 117040,27$; $p < 0,001$; K-S = 0,0669; $p < 0,001$).

A pesar de todo lo dicho, podemos apreciar en la figura 10 la marcada tendencia que presentan los valores de PAS de seguir una distribución normal o, al menos, simétrica.

FIGURA 10. DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE LA PAS



Podemos observar en la figura 10 que los valores múltiplos de 5 (incluye los múltiplos de 10) fueron registrados con mayor frecuencia de la esperada si la comparamos con la distribución normal teórica (con la misma media y desviación estándar que la observada). En cambio, el resto de los valores suele aparecer con menor frecuencia que la teórica. Si las frecuencias de los valores de PAS de la muestra se ajustaran perfectamente a la distribución normal teórica correspondiente, de todos los valores observados de PAS que eran múltiplos de 5, el 58,8% no debería de haberlo sido. Este porcentaje representa el exceso teórico en las frecuencias de los valores preferidos y nos permite hacer una estimación grosera de la magnitud de la frecuencia con que suceden

los redondeos hacia dichos valores. Dicho redondeo podría haber afectado aproximadamente al 28,5% de las todas las observaciones del estudio. De todos modos, parece que lo más lógico es que se hayan realizado los redondeos hacia el valor “preferido” más próximo y que la magnitud de la aproximación en mmHg haya sido muy pequeña, menor de 2,5 mmHg.

Por otro lado, encontramos una asociación estadísticamente significativa entre los observadores y las preferencias de valores, (Pearson $\chi^2[1508] = 5,7e+05$, $p < 0,001$). Es decir, algunos observadores tenían una tendencia mayor que otros a redondear las cifras registradas.

Al comparar la primera cifra registrada de PAS con la segunda (en un mismo sujeto, por un mismo observador y durante la misma visita) observamos en ocasiones diferencias de magnitud variable y en ocasiones que no hubo tales diferencias. Obviamente, podría darse el caso de que dos mediciones repetidas arrojasen cifras idénticas, pero tampoco existe razón para que tenga que ser así. Si tenemos en cuenta la gran variabilidad inherente a los sistemas biológicos, las dificultades para reproducir exactamente las mismas condiciones, las imprecisiones propias de los sistemas de medida y/o del observador, sospecharemos que conseguir réplicas exactas puede ser más bien poco frecuente. En este estudio, en el 51,5% de las visitas, de cualquier sujeto y observador, los valores registrados de PAS eran idénticos en ambas mediciones. Además, encontramos una asociación estadísticamente significativa (Pearson $\chi^2[727] = 2,6e+05$, $p < 0,001$) entre los observadores y la existencia o no de diferencias entre las dos medidas.

También había una asociación estadísticamente significativa, (Pearson $\chi^2[2] = 7,1e+04$, $p < 0,001$), entre los valores preferidos y la existencia o no de diferencias entre las dos medidas. De modo que para los casos con valores

preferidos las diferencias entre ambas medidas eran mucho menos frecuentes de lo esperado, especialmente para los múltiplos de 10.

En 94.467 visitas, el 10,8% del total, faltaba la segunda medida de la PAS. Con la primera medida sólo sucedía en el 0,1% de los casos. En estas frecuencias sólo incluimos los casos en los que faltaba una de las dos medidas pero no si faltaban ambas. Además, también había asociaciones estadísticamente significativas ($p < 0,001$) entre los valores perdidos y los observadores. Aparentemente, algunos observadores omitieron recoger la segunda medida de PAS.

PAD

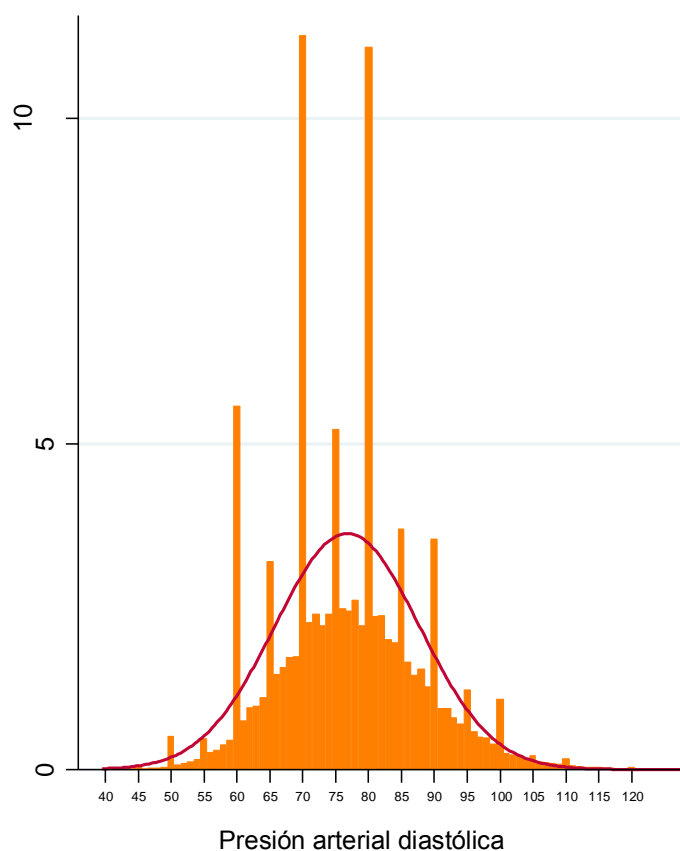
La distribución de frecuencias de los valores de la PAD tiene un aspecto muy similar a la de los valores de PAS. También podemos observar una tendencia marcada a seguir una distribución normal pero con preferencia de valores (redondeos hacia múltiplos de 5, especialmente a las decenas). Ver tabla 10.

TABLA 10. ¿VALORES DE PAD REDONDEADOS?

	Frecuencia	%
<i>No es múltiplo</i>	860.484	52,58
<i>Terminado en 5</i>	230.741	14,10
<i>Múltiplo de 10</i>	545.352	33,32
Total	1.636.577	100,00

Además, observamos valores extremos en ambas colas que se alejan de los valores esperados en una distribución normal. Por todo ello, las pruebas de ajuste a una distribución normal (prueba de normalidad con asimetría y curtosis, prueba de Kolmogorov-Smirnov) no son estadísticamente significativas ($\chi^2 = 46065,14$; $p < 0,001$; K-S = 0,0693; $p < 0,001$). A pesar de todo lo dicho, podemos apreciar en la figura 11 la marcada tendencia que presentan los valores de PAD a seguir una distribución normal o, al menos, simétrica.

FIGURA 11. DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE PAD



Al igual que sucedía con los valores de PAS, podemos observar en la figura 11 que los valores múltiplos de 5 fueron registrados con mayor frecuencia de la esperada si la comparamos con la distribución normal teórica

También para la PAD encontramos una asociación estadísticamente significativa entre los observadores y las citadas preferencias de valores, Pearson $\chi^2(1508) = 5,4e+05$, $p < 0,001$. Es decir, algunos observadores tenían una tendencia mayor a redondear las cifras registradas.

En el 52,1% de las visitas, de cualquier sujeto y observador, los valores registrados de PAD eran idénticos en ambas mediciones. Además, encontré una

asociación estadísticamente significativa, Pearson $\chi^2(727) = 2,4e+05$, $p < 0,001$, entre los observadores y la existencia o no de diferencias entre las dos medidas.

También había una asociación estadísticamente significativa, (Pearson $\chi^2[2] = 7,0e+04$, $p < 0,001$), entre los valores preferidos y la existencia o no de diferencias entre las dos medidas. De modo que para los valores preferidos las diferencias entre ambas medidas eran mucho menos frecuentes de lo esperado, especialmente para los múltiplos de 10.

También existía una asociación estadísticamente significativa (Pearson $\chi^2[4] = 2,8e+05$ Pr < 0,001) entre los valores preferidos de PAS y de PAD. Aunque no siempre coinciden, es más frecuente de lo esperado que tanto los valores de PAS como de PAD, del mismo sujeto y en la misma visitas, sean ambos valores preferidos. Esta coincidencia sucedió en el 35,5% de las observaciones.

En 94.813 visitas, el 10,9% del total, únicamente faltaba la segunda medida de la PAD. Con la primera medida sólo sucedía en el 0,06% de los casos. Es estas frecuencias sólo incluimos los casos en que faltaba una de las dos medidas pero no si faltaban ambas. Además, también había asociaciones estadísticamente significativas ($p < 0,001$) entre los valores perdidos y los observadores. Aparentemente, algunos observadores omitieron recoger la segunda medida de PAD.

Covariables

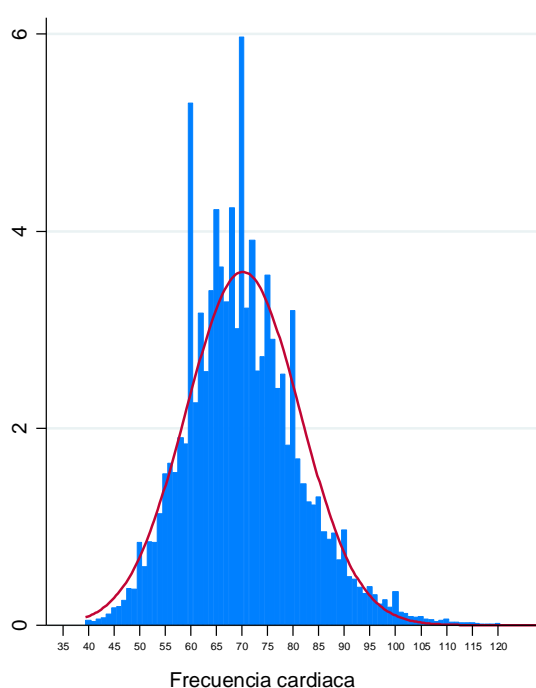
Como vimos en el capítulo de “Sujetos y Métodos”, entre las covariables que puede tener efectos (fijos) sobre la PA se incluían el sexo, la edad, los antecedentes de ECV (personales y familiares) y otras dos variables: la frecuencia cardiaca y la estación del año. Ambas pueden influir sobre los valores de la PA y sobre su variabilidad. Si bien en este estudio no nos interesa tanto

conocer su efecto como descontarlo de los resultados. Es decir, las trataremos como efectos “nuisance”.

Frecuencia cardiaca

La distribución de frecuencias de los valores de la FC se aproxima mucho a una distribución normal (ver figura 12) pero con preferencia de valores (redondeos hacia múltiplos de 5, especialmente a las decenas).

FIGURA 12. DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE LA FC



Las pruebas de ajuste a una distribución normal (prueba de normalidad con asimetría y curtosis, prueba de Kolmogorov-Smirnov) no fueron estadísticamente significativas ($\chi^2 = 124451,88$; $p < 0,001$; K-S = 0,0623; $p < 0,001$).

Para la FC, los mencionados valores “preferidos” no fueron tan frecuentes como lo eran en el caso de la PA. Ver tabla 11.

TABLA 11. ¿VALORES DE FC REDONDEADOS?

	Frecuencia	%
<i>No es múltiplo</i>	1.131.466	71,95
<i>Terminado en 5</i>	177.654	11,30
<i>Múltiplo de 10</i>	263.435	16,75
Total	1.572.555	100,00

Encontramos una asociación estadísticamente significativa entre los observadores y las citadas preferencias de valores, Pearson $\chi^2(1504) = 1,6e+05$, $p < 0,001$. Es decir, algunos observadores tenían una tendencia mayor a redondear las cifras registradas.

En este estudio, en el 44,3% de las visitas, de cualquier sujeto y observador, los valores registrados de FC eran idénticos en ambas mediciones. Además, encontré una asociación estadísticamente significativa, Pearson $\chi^2(727) = 2,7e+05$, $p < 0,001$, entre los observadores y la existencia o no de diferencias entre las dos medidas

También había una asociación estadísticamente significativa, (Pearson $\chi^2[2] = 4,9e+03$, $p < 0,001$), entre los valores preferidos y la existencia o no de diferencias entre las dos medidas. De modo que para los valores preferidos las diferencias entre ambas medidas eran mucho menos frecuentes de lo esperado, especialmente para los múltiplos de 10.

Estación del año

La estación del año puede influir sobre los valores de la PA. Las medidas registradas se recogieron en visitas realizadas, con mayor frecuencia, en primavera (32,6%) y, menos frecuentemente, en verano (16,14%). El resto de las visitas, el 51,26% de todas ellas, se repartieron, a partes casi iguales, entre el otoño (26,35%) y el invierno (24,91%). Ver tabla 12.

TABLA 12. FRECUENCIAS DE VISITAS POR ESTACIONES

	Frecuencia	%
Primavera	284.247	32,60
Verano	140.681	16,14
Otoño	229.716	26,35
Invierno	217.212	24,91
Total	871.856	100,00

Variables de agrupación

Para poder estimar los efectos aleatorios en los modelos mixtos que he especificado (ver “Sujetos y métodos”) es necesario poder agrupar, e identificar, las observaciones por las diferentes categorías de todos los niveles especificados: Observador, Sujeto y Visita. Se añadieron a éstas otras dos: Interacción sujeto*observador y Comunidad Autónoma. Los efectos aleatorios dependen de variables no observadas cuyos datos cambian entre las diferentes clases del mismo nivel y no dentro de una misma clase. Las variables de agrupación identifican cada uno de los niveles con efectos aleatorios y sus categorías los diferentes grupos en que se reúnen las observaciones.

Comunidad Autónoma

Esta variable se utilizó para facilitar los cálculos y reducir los tiempos de computación, como vimos en el capítulo “Sujetos y métodos”; de otro modo, no hubiera sido posible estimar los parámetros de los modelos. En la tabla 13 podemos ver las distribuciones de frecuencia relativa por CC.AA. para los sujetos, los observadores y las visitas.

TABLA 13. DISTRIBUCIÓN POR CC.AA.

CCAA	% sujetos	% observadores	% visitas
Andalucía	13,06	13,30	13,00
Aragón	0,52	0,13	0,52
Asturias	6,68	7,04	6,92
Cantabria	0,66	0,91	0,68
Castilla-La Mancha	5,89	4,69	6,65
Castilla-León	12,15	12,26	11,81
Cataluña	2,45	2,48	2,34
Comunidad Balear	0,14	1,04	0,12
Comunidad Canaria	0,92	1,69	1,02
Comunidad de Madrid	28,27	24,38	27,64
Comunidad Murciana	13,00	16,04	12,97
Comunidad Valenciana	10,27	8,47	10,02
Extremadura	1,31	1,17	1,36
Galicia	3,01	5,08	3,18
La Rioja	0,60	0,26	0,68
Navarra	0,51	0,26	0,51
País Vasco	0,56	0,78	0,58
Totales	100,00	100,00	100,00

En la muestra estaban representadas las 17 CC.AA pero de forma dispar y no representativa de la población total con que cuenta cada una de ellas. Esto no supone un problema para los objetivos del estudio ya que, en el caso de que la comunidad de procedencia tuvieran alguna influencia hipotética sobre la VPA, su efecto no sería de interés y sería descontado de los resultados. Las comunidades que aportaron más sujetos y observaciones fueron: Comunidad de Madrid, Andalucía, Comunidad Murciana, Castilla-León y la Comunidad Valenciana.

Podemos apreciar que las proporciones son muy similares, pero diferentes, para los tres niveles. Es lógico ya que algunos sujetos, así como los observadores, han podido cambiar de comunidad a lo largo del estudio. Las proporciones entre sujetos y observadores se parecen porque es lógico situar más recursos donde hay más demanda, pero no tienen por qué coincidir con exactitud.

Observador

Participaron en la recogida de datos del estudio un total de 767 observadores (médicos y personal de enfermería) que atendieron a 785 sujetos de media (cada uno de ellos) a lo largo de los 7 años, pero con una gran dispersión (DE 1207,9 y rango entre 1 y 5.477 sujetos). Estos observadores realizaron, de media, 2.273 mediciones de PAS, PAD y FC a lo largo del estudio, con gran dispersión también en el número de medidas realizadas, DE 3.803,07 y rango entre 2 y 18.804.

Sujeto

Como ya vimos en “Sujetos y métodos”, se recogieron, a lo largo de los 7 años que duró el estudio, medidas de 178.812 sujetos. Éstos acudieron a consulta entre 4 y 23 ocasiones, con un promedio de 5 visitas por sujeto. El 99,67% de los sujetos acudieron entre 4 y 7 veces a consulta. En el 99,67% de los sujetos, se registraron entre 8 y 14 observaciones por cada uno, con una media de 10.

Interacción entre Sujeto y Observador

Los modelos se diseñaron con efectos cruzados entre sujetos y observadores ya que los primeros no estaban perfectamente anidados con los segundos, sino que el mismo sujeto pudo ser atendido por diferentes observadores en diferentes visitas.

Además, podían existir interacciones entre ambas variables. Un observador podría influir de forma diferente sobre diferentes sujetos. Un mismo sujeto podría presentar respuestas diferentes ante observadores distintos, independientemente del efecto del resto de factores.

Encontramos 602.251 combinaciones diferentes de sujeto-observador en el conjunto de la muestra. El 72,7% de dichas duplas sucedieron en una única visita. El 27,3% restante se repitieron entre 2 y 16 visitas, con una media de 2,6

visitas por dupla y DE 1,003. Por lo tanto, fue muy poco frecuente que el mismo observador midiera en más de una ocasión la PA del mismo sujeto.

Visita

Como ya vimos en el capítulo titulado “Sujetos y métodos”, se recogieron datos en un total de 871.856 visitas, con un promedio de 5 visitas por sujeto. En cada una de ellas se registraron dos medidas de PAS, dos de PAD y dos de FC aparte de otras variables de interés clínico y demográfico. En total se recogieron 1.743.712 observaciones para cada una de las tres variables citadas anteriormente.

Factores de Riesgo Cardiovascular modificables

A diferencia de los FRCV que ya vimos al inicio de este capítulo, si podremos intervenir con acciones terapéuticas y/o cambio en el estilo vida del sujeto con la intención de modificar (casi siempre reducir) los efectos de estos factores sobre la PA.

Asumimos que estas variables pueden cambiar entre sujetos pero también entre diferentes visitas de un mismo sujeto. Y que su valor no se verá alterado entre dos observaciones de la misma visita.

HTA

Esta variable incluye y resume los valores de otras 6, a saber: antecedentes personales o diagnóstico previo de HTA, ¿está recibiendo algún tratamiento antihipertensivo?, el sujeto es hipertenso (se registraron cifras de PAS ≥ 140 mmHg y/o PAD ≥ 90 mmHg) y, por último, el sujeto tiene PA muy elevada con riesgo cardiovascular alto (se registraron cifras de PAS ≥ 180 mmHg y/o de PAD ≥ 110 mmHg). Esta variable se codificó con 3 valores: 0 “Normotenso”, 1 “Hipertenso”, 2 “RCV alto por HTA”. Las dos primeras, relativas a los

antecedentes y al tratamiento, podrían variar entre visitas de un mismo sujeto pero no entre las dos medidas del mismo sujeto y en la misma visita. Las cuatro últimas, relacionadas con las cifras de PA registradas, podrían variar entre dos medidas del mismo sujeto y en la misma visita. Por lo tanto, es posible que la categoría pueda cambiar entre dos medidas intra-sujeto e intra-visita. Por ello, incluiremos todas las observaciones en el análisis.

El 50,3% de los sujetos se mantuvo hipotenso a lo largo de todas las visitas recogidas en el estudio. El 41,9% fueron clasificados como hipertensos en algunas visitas y en otras como normotensos. El 7,8% restante fueron clasificados como sujetos hipertensos en todas las visitas del estudio. Ver la tabla 14.

TABLA 14. PREVALENCIAS DE HTA EN LA MUESTRA

	frecuencia	%
Normotenso todo el estudio	89.961	50,31
HTA parte del estudio	74.904	41,89
HTA todo el estudio	13.947	7,80
Total	178.812	100,00

En esta variable, los sujetos con HTA controlada mediante un tratamiento médico fueron clasificados como hipertensos y no como normotensos. También se clasificó como hipertenso a cualquier sujeto que estuviera diagnosticado previamente de hipertensión arterial, aunque posteriormente tuviera la PA en valores normales. Un 23,9% de los sujetos de la muestra comenzaron el estudio como normotensos y, posteriormente, fueron clasificados como hipertensos. El resto de los sujetos clasificados como “hipertensos sólo en parte de las visitas”, es decir, el 18% de los pacientes de la muestra, comenzaron el estudio ya como hipertensos.

El 75,7% de las observaciones correspondían con un estado de normotensión, mientras que el 23,4% coincidían con un estado de hipertensión (ver tabla 15). Tan solo el 0,9% de las observaciones presentaban cifras de PA tan elevadas que nos llevarían a clasificar al sujeto como de “riesgo cardiovascular alto” (teniendo en cuenta sólo dichas cifras) aunque no concurrieran otros factores de RCV (204).

TABLA 15. OBSERVACIONES CON HTA

	frecuencia	%
Normotensión	1.306.935	75,7%
Hipertensión	404.765	23,4%
RCV alto por HTA muy elevada	15.878	0,9%
Total	1.727.578*	100%

*Se perdieron 16.134 valores (0,93%)

En el 6% de todas las visitas (51.711 visitas) hubo una diferencia entre la categoría calculada en base a la primera medida y la calculada a partir de la segunda. En el 94% restantes eran iguales. Es decir, debido a la variabilidad de la PA intra-visita, o en su caso, a la imprecisión al realizar las mediciones, el diagnóstico de HTA (en el 5,3% de las visitas) o el nivel de RCV del sujeto (en el 0,7% de las visitas) hubieran cambiado dentro de la misma visita. Estos porcentajes podrían ser, incluso, algo mayores si tenemos en cuenta que, en algunos casos, es probable que la segunda medida sea una copia exacta de la primera, en lugar de una segunda medición, propiamente dicha. Consultar la descripción de las variables respuesta en la página 109.

Dislipemia

Esta variable incluye y resume los valores de otras 7, a saber: antecedentes personales o diagnóstico previo de dislipemia, ¿está recibiendo algún tratamiento hipolipemiente?, ¿el sujeto tiene hipertrigliceridemia? ($TG \geq 150$

mg/dl), ¿o hipercolesterolemia? (colesterol total ≥ 200 mg/dl), ¿o valores elevados de LDL en sangre? (LDL ≥ 130 mg/dl), ¿o cifras bajas de HDL en sangre? (hombre < 40 mg/dl o mujer < 50 mg/dl) o bien ¿el sujeto tiene Riesgo Cardiovascular alto debido a valores muy elevados de colesterol o de LDL? (colesterol total ≥ 320 mg/dl o LDL ≥ 240 mg/dl) . Esta variable se codificó con 3 valores: 0 “Normal”, 1 “Dislipemia”, 2 “RCV alto por dislipemia”. Sus valores pueden cambiar entre visitas pero no intra-visita del mismo sujeto. Por eso se analizaron sus valores por visita y no por observación.

En el 18,6% de los sujetos no encontramos dislipemia en todo el tiempo que duró el estudio. En el 52,5% la encontramos en algunas visitas, pero no en todas. En el 28,9% restante la encontramos en todas las visitas durante el estudio. Ver tabla 16.

TABLA 16. SUJETOS CON DISLIPEMIA

	frecuencias	%
Normal durante todo el estudio	33.329	18,64
Dislipemia en parte del estudio	93.799	52,46
Dislipemia en todo el estudio	51.684	28,90
Total	178.812	100,00

En el 57,8% de las visitas (de todos los sujetos) encontramos algún tipo de dislipemia. En el 0,4% (sobre el total de las visitas) el sujeto sería clasificado como de alto RCV debido a valores muy elevados de alguna de las variables. Ver tabla 17.

TABLA 17. VISITAS CON DISLIPEMIA

	frecuencia	%
Normal	364.844	42,2%
Dislipemia	495.901	57,4%
RCV alto por dislipemia muy elevada	3.187	0,4%
Total	863.932*	100

*Se perdieron 7.924 valores (0,91%)

Tabaquismo

Esta variable resume otras dos, a saber: ¿fuma? y/o ¿está en tratamiento para dejar de fumar?. La primera, a su vez, integra las respuestas a diversas preguntas sobre los hábitos de fumar como, por ejemplo, ¿Es Ud. fumador en la actualidad? ¿Cuántos cigarrillos fuma al día? o ¿Cuánto tiempo hace que dejó de fumar?

De los sujetos de la muestra, 84.275 (el 47,1% de la muestra) eran fumadores, o lo habían dejado hacía menos de 1 año o estaban en tratamiento para dejar de fumar al menos durante parte del periodo que duró el estudio. De éstos, casi la mitad, el 26% de toda la muestra, fueron etiquetados como “fumador” durante todo el periodo que duró el estudio. El resto, 21,1% de toda la muestra, fueron etiquetados alternativa o intermitentemente como “fumador” y “no fumador”. Es decir, lo dejaron durante el estudio, o lo retomaron durante este periodo o lo dejaron y lo volvieron a retomar luego. El 52,9% de los sujetos de la muestra fueron “no fumador” durante todo el estudio. En total, encontramos sujetos con hábito de tabaquismo en el 37,6% de todas las visitas recogidas en el estudio.

Diabetes

Esta variable incluye y resume los valores de otras 6, a saber: diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 más micro-albuminuria, diagnóstico de Diabetes Mellitus 2 diagnosticada, sujeto en tratamiento con antidiabéticos orales o con insulina, antecedentes personales de diabetes y glucemia basal ≥ 126 mg/dl. Fue codificada con dos categorías posibles: 0 “No diabético” y 1 “Diabético”.

El 4,76% de los sujetos de la muestra (8.505 individuos) eran diabéticos o fueron diagnosticados de diabetes durante el estudio.

Síndrome Metabólico

A partir de los datos clínicos recogidos, se calculó para cada paciente la presencia de Síndrome Metabólico (SM) de acuerdo con los criterios ATPIII (205,206).

De todos los sujetos de la muestra, el 0,8% presentaron SM durante todas las visitas, mientras que el 18% lo presentaron durante una parte del estudio pero no en todas las visitas. El resto, 81,2%, no presentaron SM en ninguna visita a lo largo de todo el periodo. Por lo tanto, el 18,8% presentaron SM en algunos momentos del estudio.

Obesidad

Se clasificaron como sujetos “obesos” aquellos que tenían un Índice de Masa Corporal igual o superior a 30 kg/m^2 (201).

El 9,7% de los sujetos lo tuvieron por encima de dicha cifra en todas las visitas. Un 15% lo tuvieron elevado en algunas visitas y normal en el resto. El 75,3% restante lo tuvieron por debajo de la citada cifra en todas las visitas del estudio. Por lo tanto, el 24,7% de los sujetos eran “obesos” al menos en alguna visita.

Perímetro abdominal elevado

Se consideró que el sujeto tenía obesidad central si su perímetro abdominal (PmAb) era mayor de 88 cm, en el caso de las mujeres, o de 102 cm, en el de los hombres.

A lo largo del estudio, sólo el 1,3% de los sujetos tuvieron el PmAb elevado en todas las visitas. Un 25,2% lo tuvieron elevado en algunas visitas y normal en el resto. El 73,5 restante tuvo el PA normal en todas las visitas del estudio.

MODELOS MATEMÁTICOS

Diseño e interpretación de los modelos

Un breve resumen del diseño de los modelos matemáticos nos ayudará a interpretar, posteriormente, sus resultados.

En este estudio diseñé y estimé dos modelos aleatorios mixtos, a saber:

- a) El primero para los valores máximos observados de la PA, la PAS.
- b) El segundo para los valores mínimos observados de la PA, la PAD.

Para ambos modelos, he estimado:

1. Los **efectos fijos de** covariables que pueden influir sobre los valores de la PA como son **la estación del año o la frecuencia cardiaca**.
2. Los **efectos fijos de factores de riesgo cardiovascular que no podemos modificar** con tratamientos médicos como la edad y el sexo del paciente o sus antecedentes de enfermedad cardiovascular, ya sean personales o familiares.
3. Los **efectos aleatorios de factores no observados** que pueden variar a nivel de observador, de los sujetos (excepto la edad, el sexo, los antecedentes de ECV y la FC) o de la interacción entre los sujetos y los observadores que realizaron las mediciones. Pueden ser diversos como, por ejemplo, diferencias entre los dispositivos utilizados, los métodos y criterios empleados, circunstancias ambientales, reacción de alerta, Efecto de Bata Blanca, etc.

4. Los efectos aleatorios de factores desconocidos que pueden variar entre visitas y que son los responsables de la **variabilidad de la PA entre visitas** o a largo plazo.
5. Los errores residuales de ambos modelos. Éstos representan las diferencias entre las dos réplicas de las medidas realizadas en la misma visita del mismo sujeto y su valor medio. Por lo tanto, equivalen a una medida de concordancia entre las dos réplicas o, también, a la variabilidad de la **PA intra-visita** o a muy corto plazo.

De todos los parámetros estimados, **sólo dos son objetivo de este estudio**: los efectos aleatorios a nivel de visitas o VPA entre-visitas o VPA a largo plazo y los errores residuales o VPA intra-visita o VPA a muy corto plazo.

Al resto los hemos considerado parámetros *nuisance* o parámetros que no son de interés para este estudio pero que, debido a su posible influencia sobre los resultados, deben de ser tenidos en cuenta. Hacerlo así, permitió “descontar” el posible efecto sobre la PA de variables no observadas, de los FRCV que no pueden ser modificados con tratamientos médicos, como la edad, el sexo o los antecedentes cardiovasculares, y de otras covariables como eran la estación del año o la FC.

Ecuaciones para PAS y PAD

Las coeficientes estimados para los efectos fijos así como las DE estimadas para los efectos aleatorios se muestran en la Tabla 18 junto con su nivel de significación estadística (representada con asteriscos). Los valores están en las mismas unidades que las variables dependientes, es decir, mmHg. Casi todos son estadísticamente significativos con $p < 0,001$. De todos los parámetros estimados, son objetivo del estudio los dos últimos: la VPA entre-visitas y la VPA intra-visita. El resto de los parámetros estimados, como acabamos de ver, son

útiles para confirmar la influencia de los correspondientes factores sobre la PA, conocer la naturaleza y la magnitud relativa de la misma y, sobre todo, para descartar su efecto sobre la variabilidad de la PA.

TABLA 18. MODELOS CON EFECTOS FIJOS Y ALEATORIOS

	PAS	PAD
Primavera (vs Invierno)	-0,81***	-0,053*
Verano (vs Invierno)	-1,50***	-0,037
Otoño (vs Invierno)	-0,29***	0,40***
FC	0,19***	0,20***
Edad	0,39***	0,32***
Mujer (vs Hombre)	-12,8***	-5,44***
Antecedentes de ECV	0,67**	-0,21
Antecedentes Familiares	1,47***	0,89***
Media marginal muestral ¹	100,7***	51,8***
Observador	3,88***	2,82***
Sujetos	9,78***	6,06***
Interacción Sujeto * Observ	3,01***	2,09***
Variabilidad entre-visitas (a largo)	8,70***	6,07***
Variabilidad intra-visita (a muy corto)	4,14***	2,93***

leyenda: * p<.05; ** p<.01; *** p<.001

Diferencias en mmHg

Los cocientes de verosimilitud, comparando ambos modelos mixtos con sus correspondientes modelos de regresión lineal múltiple, son estadísticamente significativos ($p<0,001$) en ambos casos. Por lo tanto, los modelos mixtos aportan más información y son más adecuados que la regresión lineal ordinaria.

Diagnósticos de ambos modelos

En general, se cumplieron muy bien todas las asunciones y especificaciones adoptadas previamente para los modelos (ver “Asunciones de los modelos” en la página 99 y “ANEXO II: Asunciones de los modelos”, al final de este documento). Resumiendo, éstas eran: la estructura de la media y de la covarianza, independencia de la media, no correlación entre efectos aleatorios y residuos y entre ambos y las covariables, etc.

La estructura de la media define la relación entre la media de la variable respuesta y las covariables del modelo. Dicha relación se modeló con una regresión lineal de la variable respuesta sobre el conjunto de las covariables. Tanto la regresión condicional como la marginal eran lineales y pueden representarse con las siguientes fórmulas, respectivamente:

$$E(y_{ijkl}|Z_{jkl}, X_{jkl}) = \beta_0 + \beta_1 * sexo_k + \dots + \beta_6 * FC_{ijkl} + Z_{jkl}$$

$$E(y_{ijkl}|X_{jkl}) = \beta_0 + \beta_1 * sexo_k + \dots + \beta_6 * FC_{ijkl}$$

También se deduce del modelo, y se cumplía, que la varianza condicionada (por el conjunto de las covariables) de la variable respuesta era igual a la suma de las varianzas correspondientes a los efectos aleatorios y a los residuos.

$$Var(y_{ijkl}|X_{jkl}) = \psi^{(2)} + \psi^{(3)} + \psi^{(4)} + \psi^{(34)} + \theta$$

Esto implica que la varianza de la variable respuesta puede descomponerse en varios componentes, como veremos posteriormente.

Además, el modelo implica que se cumplen las siguientes igualdades para las covarianzas entre dos medidas de la misma visita del mismo sujeto y entre dos medidas de sujetos diferentes, como de hecho sucedía:

$$Cov(y_{ijkl}, y_{i'jkl}) = \psi^{(2)} + \psi^{(3)} + \psi^{(4)} + \psi^{(34)} \quad \text{si} \quad i \neq i'$$

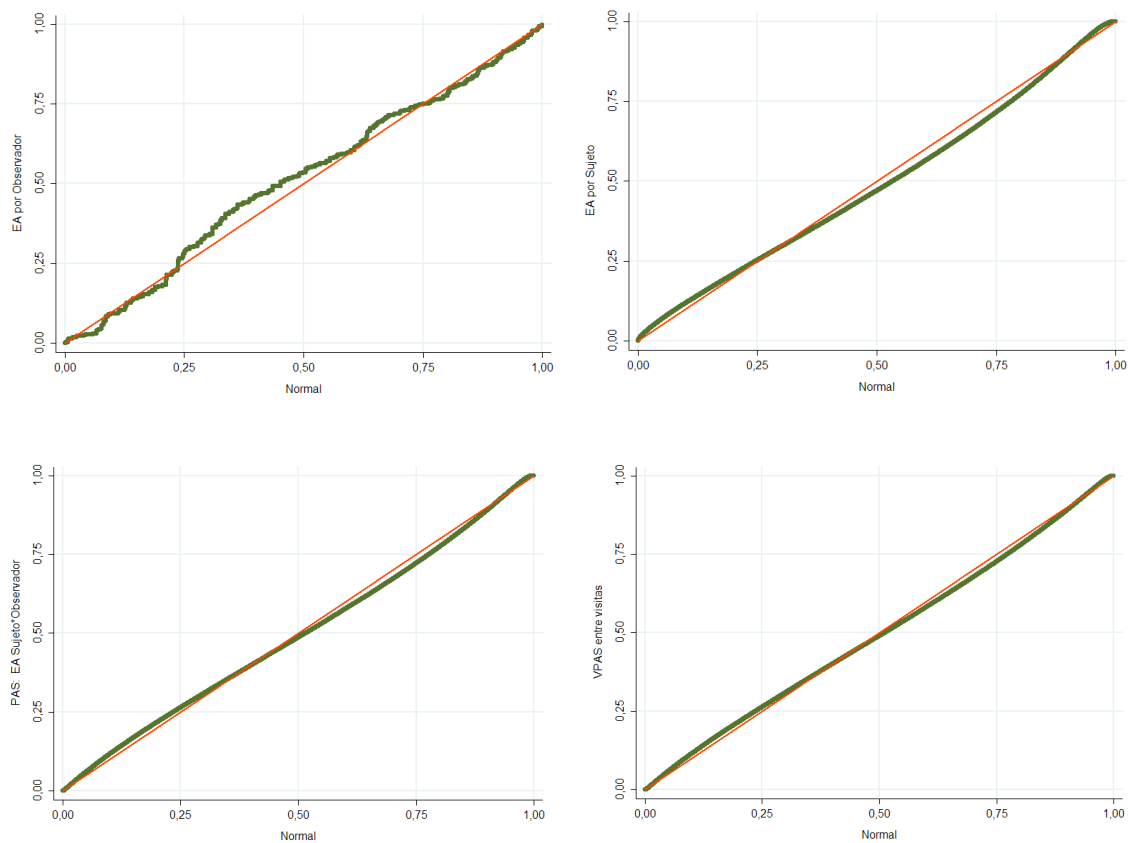
$$Cov(y_{ijkl}, y_{i'j'k'l'}) = 0 \quad \text{si} \quad j \neq j' \quad k \neq k' \quad l \neq l'$$

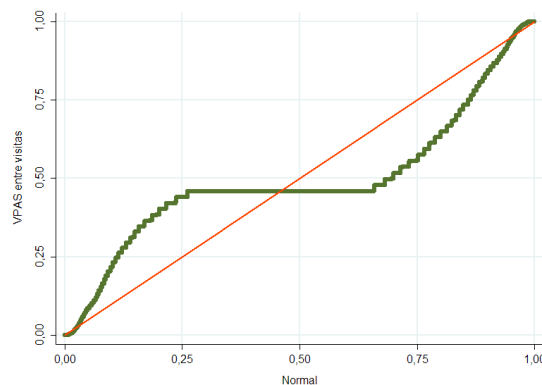
En cuanto a la estructura de la varianza, comprobamos que los efectos aleatorios por cada uno de los niveles así como los residuales seguían distribuciones aproximadamente normales con media igual a 0, $N(0, \sigma)$, o, al

menos, simétricas. Además, las varianzas de cada nivel eran independientes entre sí e independientes de los residuales.

En el siguiente conjunto de figuras (figura 13) podemos observar la comparación de las distribuciones de los EA con una distribución normal teórica. En este caso y para simplificar, representamos sólo los valores para el modelo de la PAS; pero se comportaron de manera similar los de la PAD.

FIGURA 13. NORMALIDAD DE LAS DISTRIBUCIONES DE LOS EA





En las figuras anteriores podemos observar cómo los efectos aleatorios se aproximan a una distribución normal exceptuando la VPAS intra-visita. Para este nivel, la presencia de numerosos casos con diferencia igual a 0 entre las dos medidas hace que la distribución no sea normal pero sí es simétrica. Como vimos en el análisis descriptivo de las “Variables respuesta” en la página 109, en el 51,5% de las visitas las dos medidas de PAS eran idénticas. Encontrábamos una tendencia en algunos observadores a redondear los valores y/o a copiar el segundo valor. Esto distorsiona la distribución de frecuencias de los valores para la VPAS intra-visita. Lo mismo sucede para los valores de PAD.

Podemos concluir que **los modelos han sido correctamente especificados**. Por lo tanto, podemos asumir que **los estimadores de todos los parámetros en ambos modelos son consistentes, asintóticamente eficientes y no sesgados**.

El Estimador de Máxima Verosimilitud se basa en la asunción de que tanto las intersecciones aleatorias, ζ_{jkl} , como los errores residuales condicionados, $\epsilon_{ijkl}|\zeta_{jkl}$, se distribuyen normalmente. Ambas condiciones se cumplen. Esta asunción no es un requisito para poder obtener estimaciones consistentes de los parámetros de los modelos o de los errores estándar ni para la normalidad asintótica de los estimadores. En cambio, es importante para obtener predicciones empíricas Bayesianas fiables de los efectos aleatorios. Por lo tanto,

también las predicciones calculadas a partir de los modelos cumplen con los requisitos.

Componentes de las varianzas de PAS y PAD

El cumplimiento de las asunciones y requisitos que vimos en el apartado anterior, “Diagnósticos de ambos modelos” en la página 128, implica que las varianzas (de las variables dependientes) condicionadas (por las covariables del modelo) son iguales a la suma de las respectivas varianzas de cada uno de los niveles (observador, sujeto, sujeto*observador y visita) y de los errores residuales:

$$Var(y_{ijkl}|X_{jkl}) = \psi^{(2)} + \psi^{(3)} + \psi^{(4)} + \psi^{(34)} + \theta$$

Cada término de la fórmula anterior se corresponde con un componente de la varianza de la variable dependiente. A ellos podemos sumarles la porción de varianza asociada a los efectos fijos de las covariables. De modo que podemos calcular qué proporciones (de las varianzas totales de las variables dependientes) corresponden a cada uno de los componentes utilizando la siguiente fórmula:

$$\rho(\text{efecto } a) = \frac{\hat{\psi}^{(a)}}{\hat{\psi}_0^{(2)} + \hat{\psi}_0^{(3)} + \hat{\psi}_0^{(4)} + \hat{\psi}_0^{(34)} + \hat{\theta}_0}$$

En el denominador vemos la suma de las varianzas estimadas para el modelo nulo, es decir el modelo sin covariables (sin efectos fijos). En la Tabla 19 y en las figuras 14 y 15 pueden observarse dichos componentes y las correspondientes proporciones.

TABLA 19. COMPONENTES DE LA VARIANZA DE LA PA

	PAS	PAD
Efectos fijos covariables	23,1%	20,6%
Observador	5,4%	6,7%
Sujeto	34,6%	30,9%
Interacción Sujet * Observ	3,3%	3,7%
Variabilidad entre-visitas (a largo)	27,4%	31,0%
Variabilidad intra-visita (a muy corto)	6,2%	7,2%
Totales	100%	100%

Las proporciones de cada uno de los componentes de la varianza son muy similares para la PAS y la PAD. Al fin y al cabo, ambas son medidas del mismo parámetro, la PA. La variable PAS recoge los valores máximos de la PA y la PAD los mínimos. Las pequeñas diferencias que observamos no son significativas, aunque pueden representar pequeñas diferencias en la influencia relativa de algunas variables.

FIGURA 14. COMPONENTES DE LA VARIANZA DE PAS

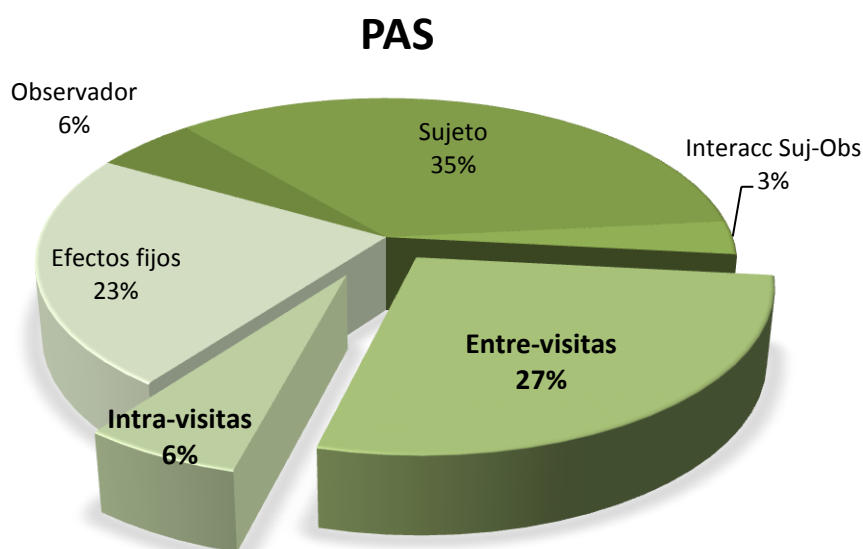
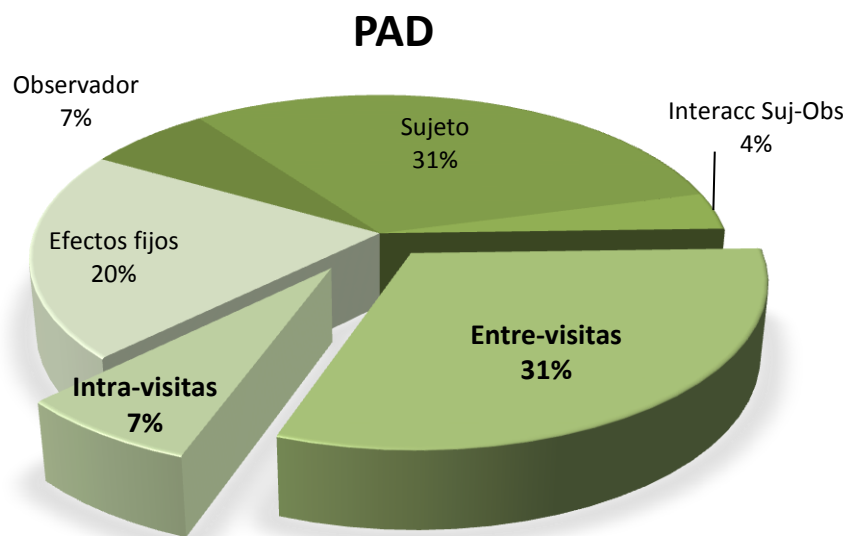


FIGURA 15. COMPONENTES DE LA VARIANZA DE PAD



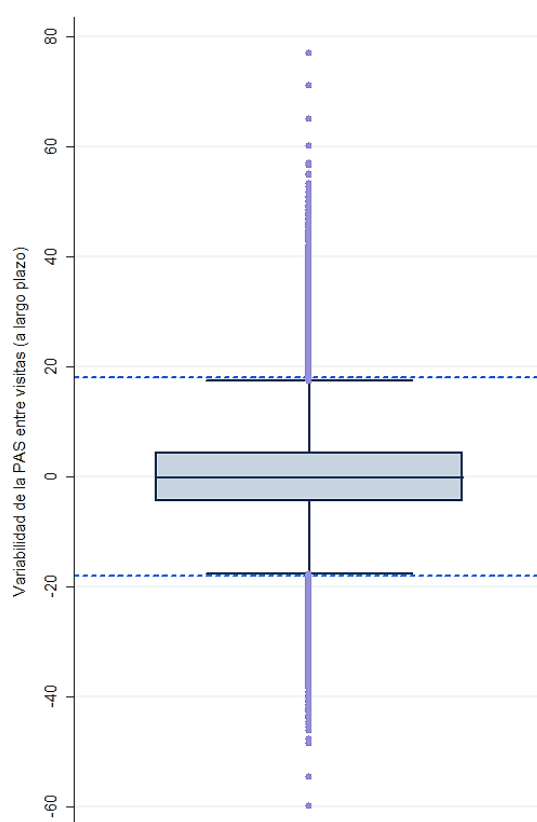
VARIABILIDAD DE LA PA

VPA entre visitas o a largo plazo

VPAS entre visitas

Las predicciones para VPAS seguían una distribución simétrica centrada aproximadamente en 0, como se desprende de las especificaciones del modelo (ver figura 16).

FIGURA 16. DISTRIBUCIÓN DE VPAS ENTRE VISITAS



Aunque dichos valores se encontraban en un rango entre -59,86 mmHg y 77 mmHg, con media de 0,002 y DE 7,12, observamos que son muy numerosos los valores atípicos y extremos. El 98% de los valores se encontraban en un rango entre -16,7 mmHg y 18,8 mmHg. Es decir, los valores no estaban muy dispersos pero la distribución presentaba colas muy largas por ambos lados. Ver tabla 20.

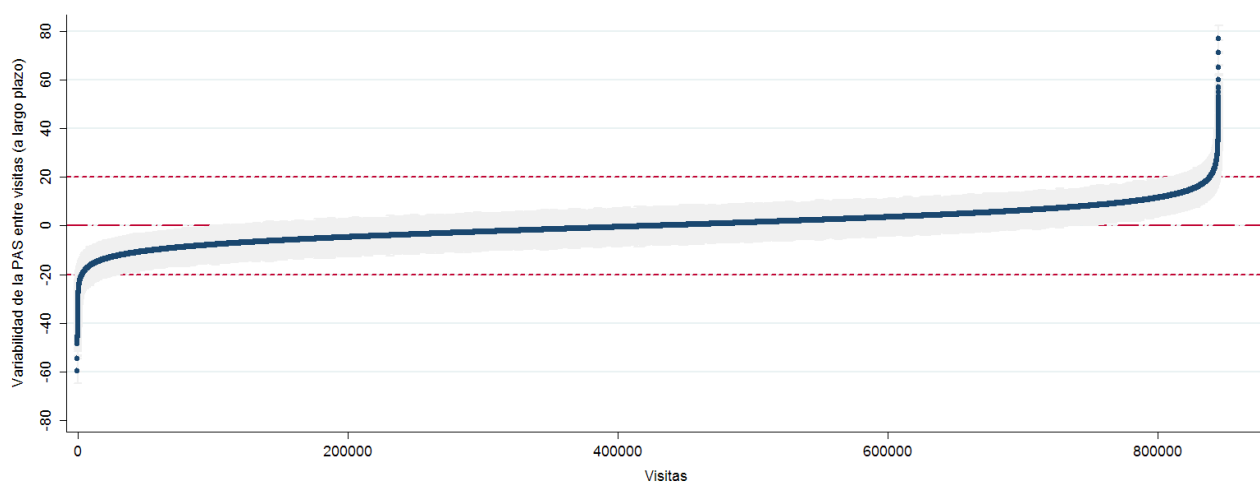
TABLA 20. PERCENTILES DE VPAS ENTRE VISITAS

Percentil	VPAS entre visitas
Min	-59,9
1%	-16,7
5%	-11,1
10%	-8,6

Percentil	VPAS entre visitas
25%	-4,5
50%	-0,2
75%	4,3
90%	8,8
95%	11,8
99%	18,8
Max	77

En la figura 17 pueden observarse representados todos los valores de VPAS entre visitas (línea de puntos azules) y sus errores estándar (área gris a ambos lados de la línea). Podemos observar que la mayoría se encontraban dentro del rango citado y que había valores atípicos y extremos que se alejaban mucho de los límites del citado rango.

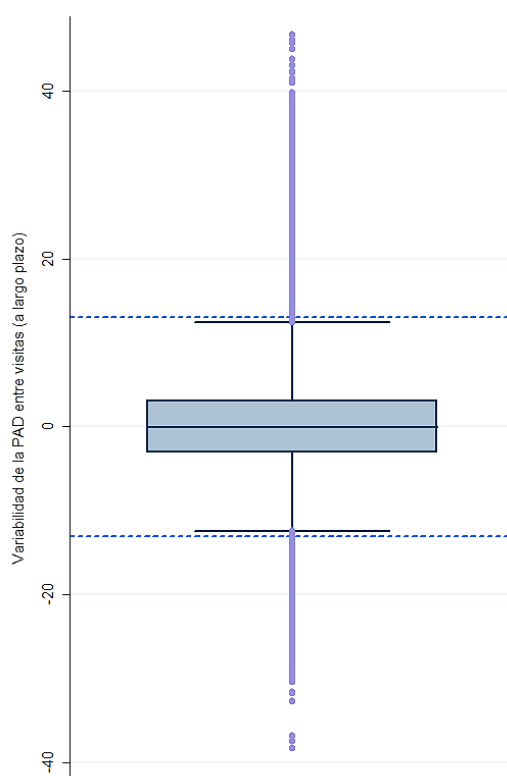
FIGURA 17. TODOS LOS VALORES DE VPAS ENTRE VISITAS Y SUS EE



VPAD entre visitas

Las predicciones para VPAD también seguían una distribución simétrica centrada aproximadamente en 0, como se desprende de las especificaciones del modelo (ver figura 18).

FIGURA 18. DISTRIBUCIÓN DE VPAD ENTRE VISITAS



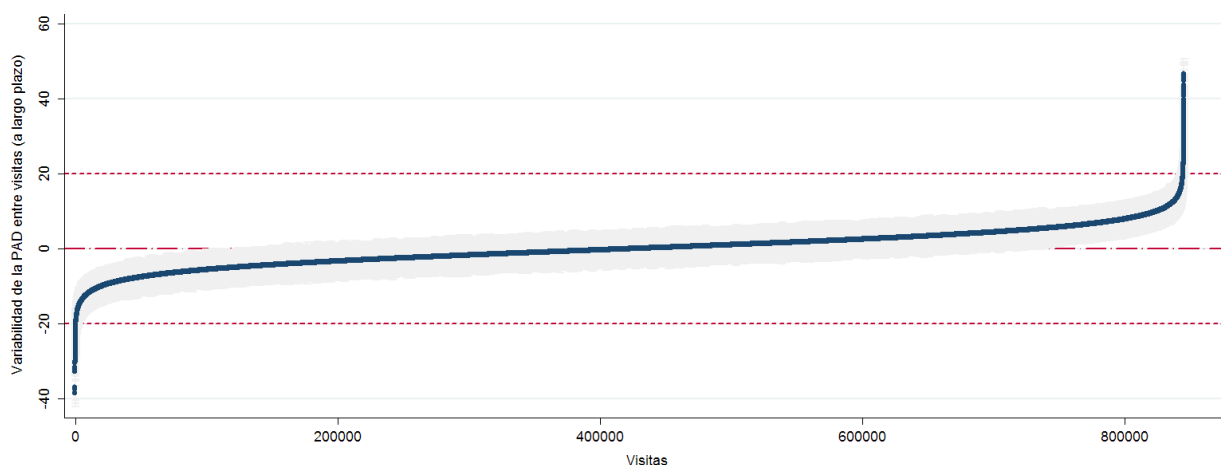
La distribución es muy similar a la de VPAS pero con menor dispersión. Los valores de VPAD se encontraban en un rango entre -38,4 mmHg y 46,6 mmHg, con media de -0,0006 y DE 5. Observamos que son muy numerosos los valores atípicos y extremos. El 98% de los valores se encontraban en un rango entre -12,2 mmHg y 12,5 mmHg. Los valores presentaron menor dispersión que en el caso de la VPAS pero, al igual que ésta, la distribución tenía colas muy largas por ambos lados. Ver tabla 21.

TABLA 21. PERCENTILES DE VPAD ENTRE VISITAS

Percentiles	VPAD entre visitas
Min	-38,4
1%	-12,2
5%	-8
10%	-6,1
25%	-3,1
50%	-0,03
75%	3,1
90%	6,1
95%	8,1
99%	12,5
Max	46,6

En la figura 19 pueden observarse representados todos los valores de VPAD entre visitas (línea de puntos azules) y sus errores estándar (área gris a ambos lados de la línea). Podemos observar que la mayoría se encontraba dentro del rango citado y que había valores atípicos y extremos que se alejan mucho de los límites del citado rango.

FIGURA 19. TODOS LOS VALORES DE VPAD ENTRE VISITAS Y SUS EE



VPA intra-visita o a muy corto plazo

La VPA intra-visita puede ser calculada, como vimos en “Sujetos y métodos”, de dos maneras:

1. A partir de los valores observados de PA (PAS y PAD) utilizando las siguientes fórmulas:

$$VPAS_{intra-visita} = |PAS_1 - PAS_2| \quad VPAD_{intra-visita} = |PAD_1 - PAD_2|$$

2. Utilizando las predicciones estimadas a partir del modelo mediante las fórmulas:

$$VPAS_{intra-visita} = \text{Residuales } PAS_1 - \text{Residuales } PAS_2$$

$$VPAD_{intra-visita} = \text{Residuales } PAD_1 - \text{Residuales } PAD_2$$

Aunque en ambos casos los valores representan medidas del mismo parámetro, se generaron a través de procesos diferentes y no tendrían por qué ser exactamente iguales. Los calculados con las fórmulas del punto 1 eran valores observados. Los calculados con las del punto dos eran predicciones estimadas a partir de los modelos. Sin embargo, los valores obtenidos por ambos métodos eran equivalentes y prácticamente iguales. Las correlaciones entre los valores obtenidos por ambos métodos fueron próximas a 1 y estadísticamente significativas para VPAS ($r = 0,99$; $p < 0,0001$) y para VPAD ($r = 0,98$; $p < 0,0001$). En los análisis que se realizaron posteriormente se utilizaron los valores observados para descartar los errores de estimación, por mínimos que fueran éstos.

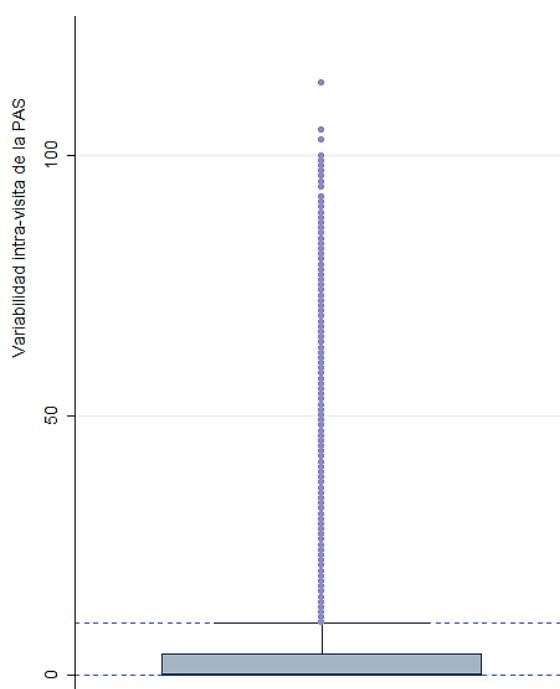
VPAS intra-visita

Los valores de VPAS intra-visita podían ser positivos o negativos dependiendo de que la primera medida fuera más elevada que la segunda, o viceversa. Pero en realidad nos interesaba su valor absoluto; es decir, la distancia entre ambos valores. Por eso se utilizaron sólo diferencias absolutas.

Dichas diferencias seguían una distribución asimétrica con una frecuencia muy elevada del valor 0 (ver figura 20). Más de la mitad de las visitas, el 51,5%, tenían valores idénticos para ambas medidas. Esto que en parte podría ser

lógico, ya que los mismos factores afectarían a ambas medidas, no lo era del todo porque resulta extraño conseguir una precisión y exactitud de las réplicas tan sobresaliente. Parece más probable, como ya vimos en el análisis descriptivo de la PAS en la página 109, que muchas de las réplicas o bien fueron redondeadas hacia la misma cifra o bien la segunda medida pudo ser copiada de la primera.

FIGURA 20. DISTRIBUCIÓN VPAS INTRA-VISITA



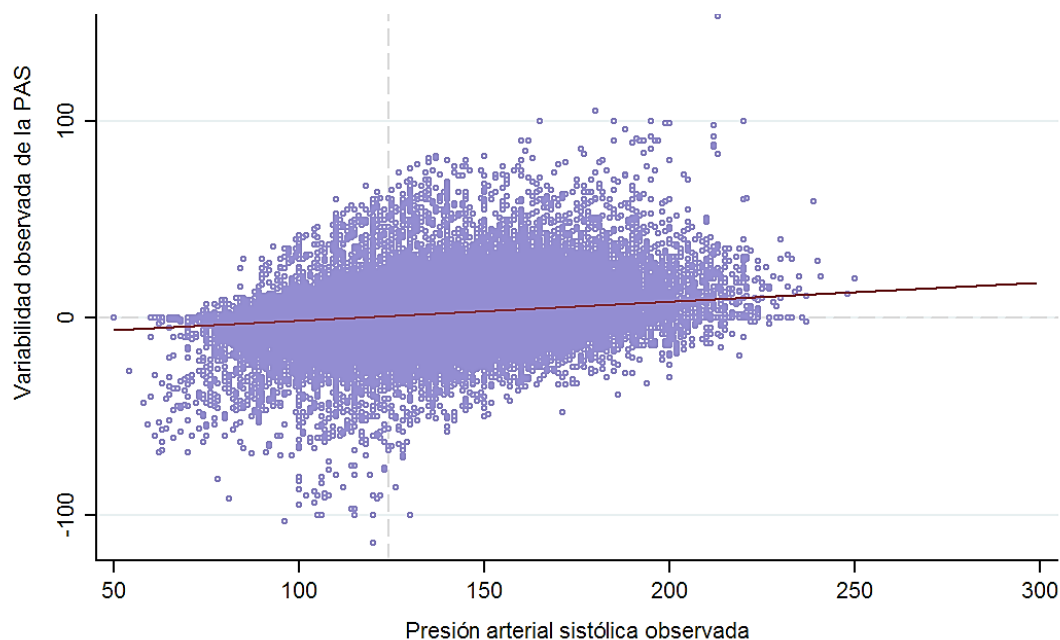
Aun así, los valores variaban entre 0 y 172 con una media de 2,9 mmHg y una DE 5,2. Había muchos valores atípicos y extremos. Algunos eran demasiado extremos para ser creíbles. Otro 47,5% tenían valores por encima de 0 y por debajo de 24 mmHg. Ver tabla 22.

TABLA 22. PERCENTILES DE VPAS INTRA-VISITA

Percentiles	VPAS intra-visita
Min	0
1%	0
5%	0
10%	0
25%	0
50%	0
75%	4
90%	10
95%	13
99%	23
Max	172

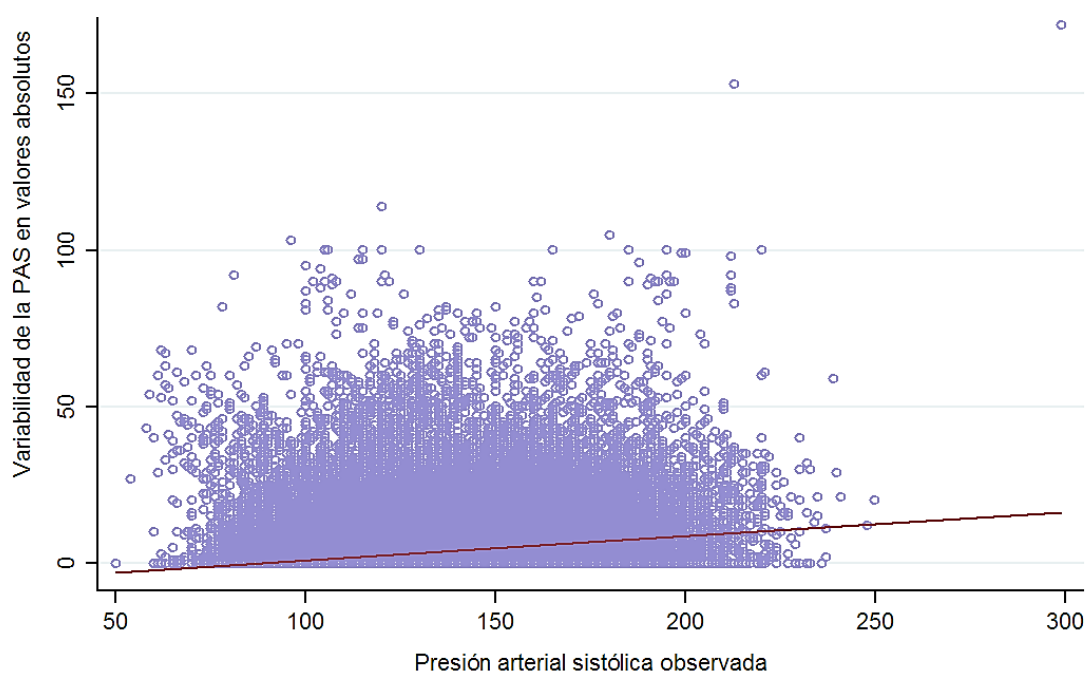
Si prestamos atención a los valores observados en su forma real (positivos y negativos), llama la atención una ligera tendencia en el sentido de una regresión hacia la media. Para valores de PAS por debajo de su mediana (124 mmHg) era algo más frecuente de lo esperado que la segunda medida fuese mayor que la primera (valores negativos en el gráfico). Fue también más frecuente de lo esperado, para estos valores de PAS, la igualdad entre ambas medidas. Mientras que para valores de PAS por encima de su mediana era algo más frecuente que la segunda medida fuese menor (valores positivos en el gráfico) y también que no hubiese segunda medida. Esta asociación fue estadísticamente significativa, Pearson $\chi^2(2) = 2,7e+04$, $Pr < 0,001$. Ver figura 21.

FIGURA 21. DISPERSIÓN DE LOS VALORES DE VPAS POR VALORES DE PAS



Encontramos también una ligera tendencia de la VPAS intra-visita a crecer con los valores de PAS, incluso si consideramos valores de VPAS absolutos ($\beta = 0,08$ $p < 0,0001$) pero es una relación muy débil ($R^2 = 0,06$) como también lo es la correlación entre ambas variables ($r = 0,18$ y $p < 0,0001$). Ver figura 22.

FIGURA 22. VALORES ABSOLUTOS DE VPAS POR VALORES DE PAS



VPAD intra-visita

En este caso los valores también seguían una distribución asimétrica con una frecuencia muy elevada del valor 0 (ver figura 23). Más de la mitad de las visitas, el 52,1%, tenían valores idénticos para ambas medidas. Al igual que en el caso anterior, y como vimos en el análisis descriptivo de la PAD en la página 112, en algunos casos ha podido ser real esta coincidencia. Pero en otros muchos probablemente sea el fruto del redondeo de los valores registrados o de haber copiado el valor registrado en primer término.

FIGURA 23. DISTRIBUCIÓN DE LA VPAD INTRA-VISITA



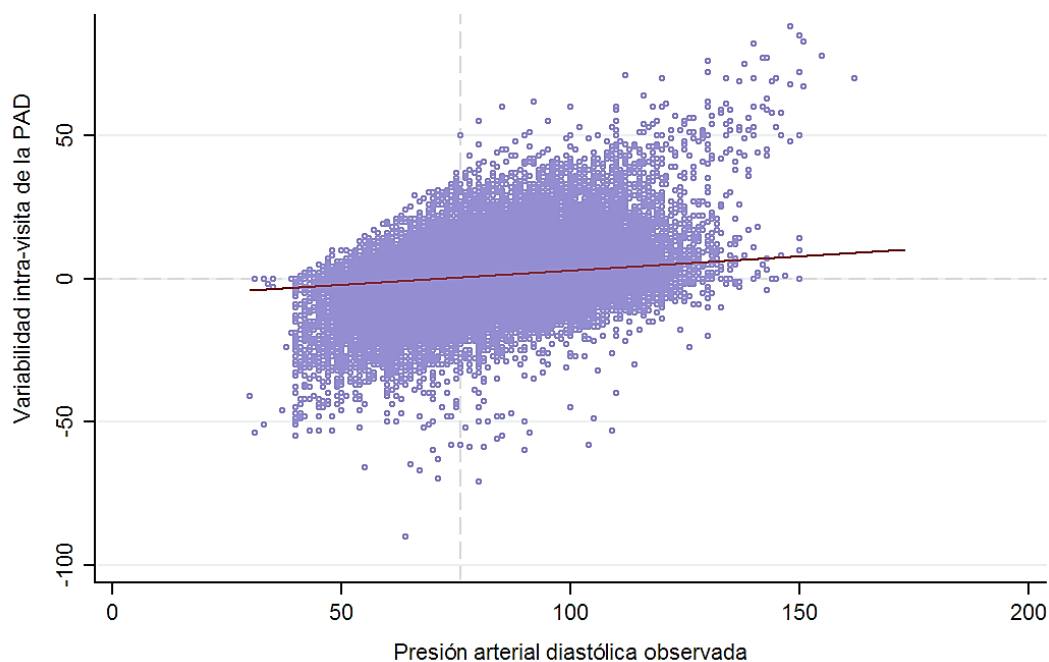
Para la VPAD intra-visita los valores variaban entre 0 y 114 con una media de 2,09 mmHg y una DE 3,7. También encontramos muchos valores atípicos y extremos; algunos eran demasiado grandes para ser creíbles. Otro 46,9% tenían valores por encima de 0 y por debajo de 16 mmHg. Ver tabla 23.

TABLA 23. PERCENTILES DE VPAD INTRA-VISITA

Percentiles	VPAD intra-visita
Min	0
1%	0
5%	0
10%	0
25%	0
50%	0
75%	3
90%	6
95%	9
99%	16
Max	114

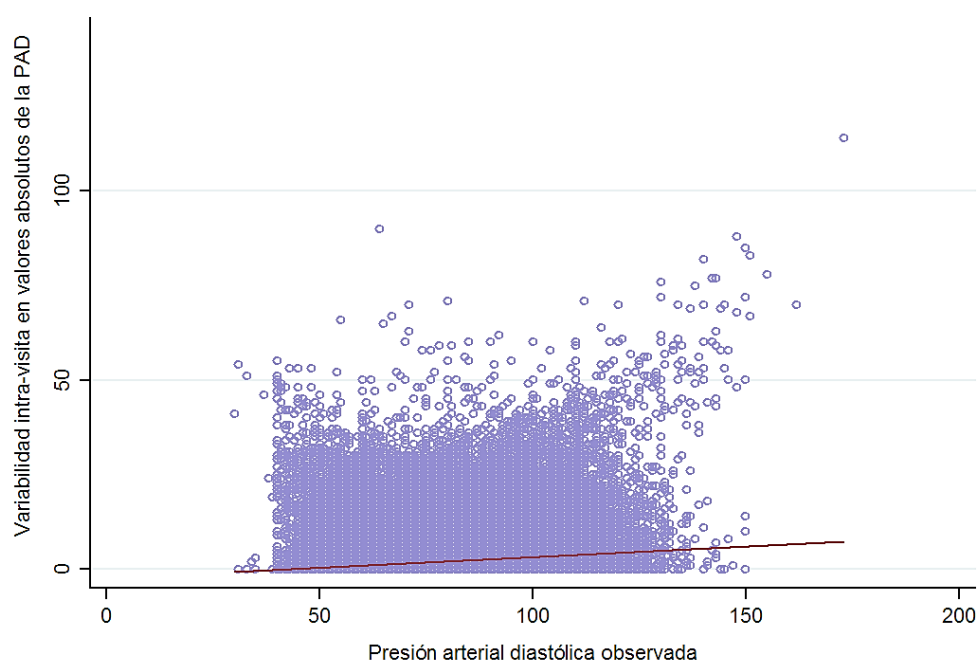
Para valores de PAD por debajo de su mediana (76 mmHg) era más frecuente de lo esperado que la segunda medida fuese mayor que la primera (valores negativos en el gráfico). Fue también más frecuente de lo esperado la igualdad entre ambas medidas para estos valores de PAD. Mientras que para valores de PAD por encima de su mediana era algo más frecuente que la segunda medida fuese menor (valores positivos en el gráfico). Esta asociación fue estadísticamente significativa, Pearson $\chi^2(2) = 2,4e+04$, $Pr < 0,001$. Ver figura 24.

FIGURA 24. DISPERSIÓN DE LOS VALORES DE VPAD POR VALORES DE PAD



Encontramos también una ligera tendencia de la VPAD intra-visita a crecer con los valores de PAD, incluso si consideramos valores de VPAD absolutos ($\beta = 0,06$ $p < 0,0001$) pero es una relación muy débil ($R^2 = 0,03$) como también lo es la correlación entre ambas variables ($r = 0,12$ y $p < 0,0001$). Ver figura 25.

FIGURA 25. VALORES ABSOLUTOS DE VPAD POR VALORES DE PAD



VPA total

Tanto la VPA a largo como la VPA a muy corto plazo son componentes de la varianza de la PA. En cualquier situación clínica habitual, al medir la PA estamos incluyendo ambas en los valores obtenidos.

La suma de ambas variabilidades sigue una distribución asimétrica con media 7 mmHg y DE 6,5. En la tabla 24 podemos ver su distribución por percentiles.

TABLA 24. PERCENTILES DE LA SUMA DE LAS VPA

Percentil	Suma VPAs
Min	5,4e-06
1%	0,1
5%	0,5
10%	1,0
25%	2,5
50%	5,3
75%	9,6
90%	14,8
95%	19,2
99%	30,7
Max	228,7

Podemos comprobar que, sumadas, aumenta su impacto sobre los valores de PA hasta el punto de que en no pocos casos podría ser suficiente para superar el umbral diagnóstico.

En las siguientes figuras puede apreciarse la distribución de la suma de ambas.

FIGURA 26. DISTRIBUCIÓN DE LA SUMA DE VPA

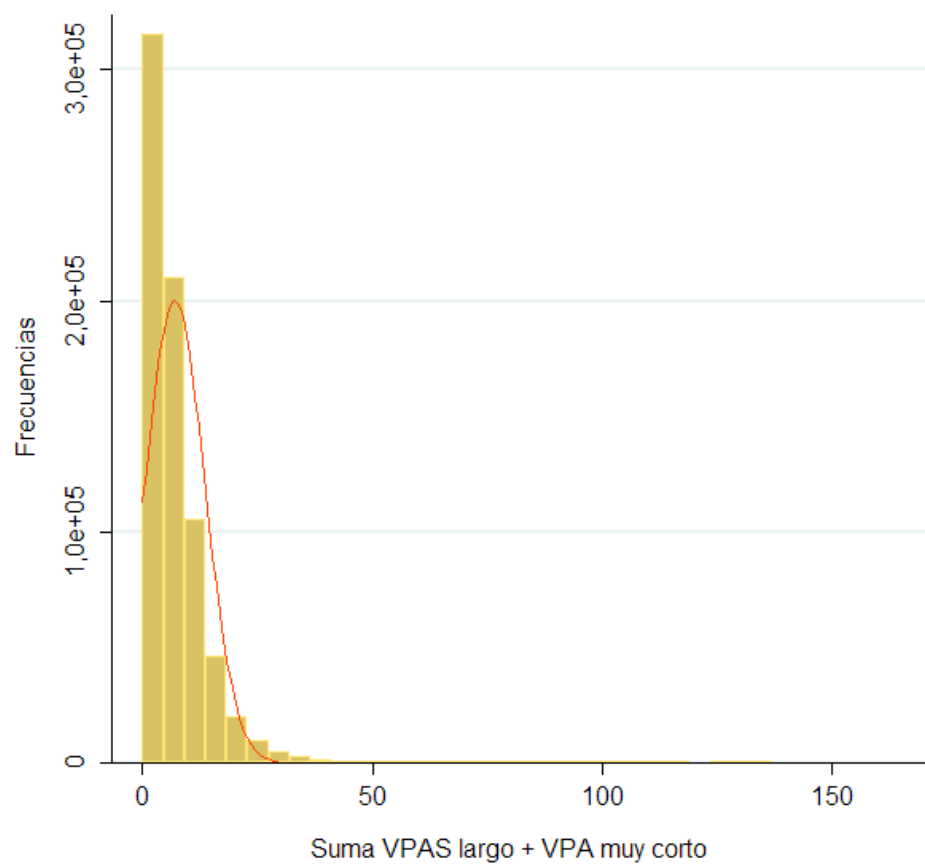
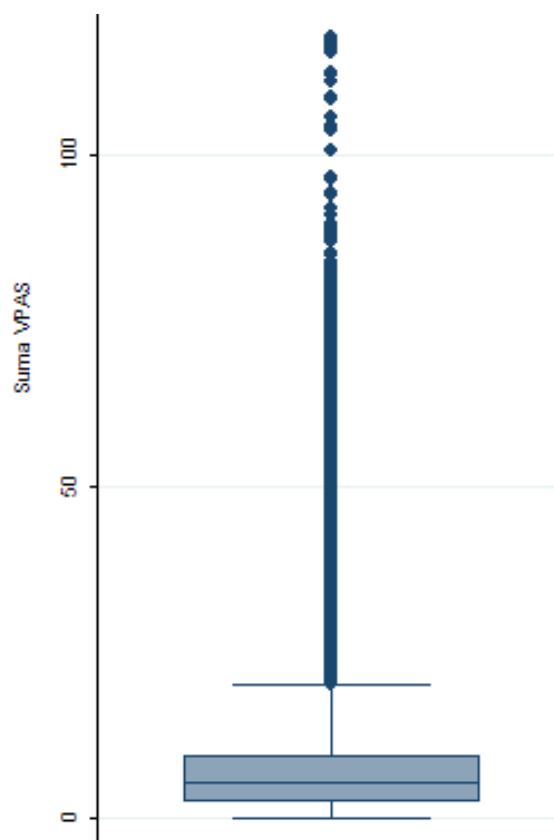


FIGURA 27. DISTRIBUCIÓN SUMA DE AMBAS VPA



VPAS o VPAD... ¿cuál elegir?

Si consideramos dos duplas de medidas de PAS y PAD de forma aislada (de un mismo sujeto y visita), la VPAD entre visitas (en valores absolutos) puede superar a la VPAS. De hecho, esto sucedió en el 37,3% de las observaciones de nuestra muestra con una diferencia media entre ambas de 2,7 mmHg. Con mucha mayor frecuencia puede suceder lo contrario. En nuestra muestra el 62,7% de las observaciones presentaron mayor VPAS entre visitas que VPAD con una diferencia media de 4,2 mmHg. La VPAS y la VPAD intra-visita (en valores absolutos) fueron iguales en el 51,5% de las observaciones de nuestra muestra. Este porcentaje seguramente incluye sesgos de medición, como ya hemos visto anteriormente. La VPAS intra-visita fue, en valores absolutos, mayor que la

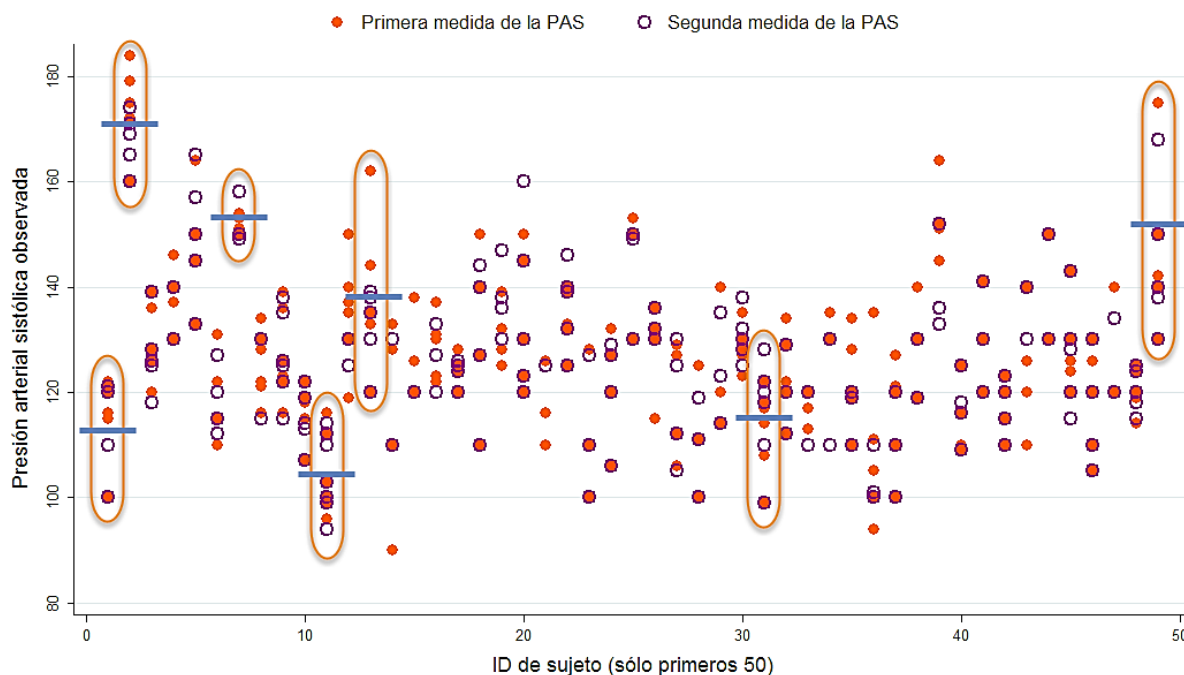
VPAD en el 28,6% de las observaciones con una diferencia media entre ambas de 5,6 mmHg. Por último, la VPAD intra-visita fue más elevada que la VPAS en el 19,9% de las observaciones con una diferencia media de 3,8 mmHg.

Relación entre la VPA y la magnitud de la PA

En nuestro modelo, la PA es igual a la suma de un valor constante, más los efectos fijos y aleatorios (por observador, sujeto y la interacción de ambos), más la VPA a largo plazo y más la VPA a muy corto plazo. La esperanza (la media) de todos los valores observados de la PA que se corresponden con un valor dado de VPA, estaría localizada sobre la recta de regresión de la PA sobre la VPA. Dicha recta, que representa a todas las medias condicionadas (por cada valor de VPA) de los valores observados de la PA, tiene una pendiente positiva. Es decir, a mayor VPA (entre visitas o intra-visita, según el caso) mayor PA media.

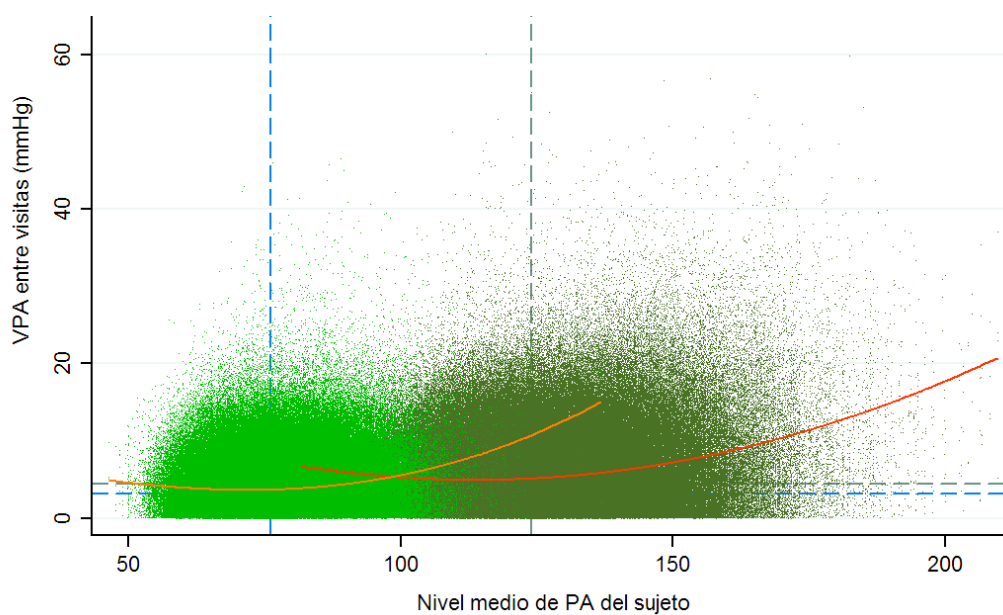
En la figura 28, se representan todas las medidas de PAS tomadas en los primeros 50 sujetos de la muestra. En ella se representan de forma gráfica la variabilidad entre sujetos e intra-sujeto de la PA, para un grupo de sujetos. Se han enmarcado con un óvalo algunas de las series de medidas repetidas para un mismo sujeto. La línea azul que las cruza representa una estimación de la media aritmética de todas las medidas de PA del sujeto.

FIGURA 28. VARIABILIDAD ENTRE SUJETOS E INTRA-SUJETO DE LA PAS



Podremos analizar la relación entre la VPA y el nivel de PA de cada sujeto si calculamos para cada uno de los sujetos la PA media y la desviación estándar de todas sus medidas. También podríamos utilizar, en lugar de las desviaciones estándar, las predicciones para la VPA entre visitas. En el primer caso, se trataría de valores observados e incluirían también la VPA intra-visita, además de la VPA entre-visitas. Los resultados son consistentes y muy similares utilizando cualquiera de dichas variables. En la figura 29, podemos observar las predicciones del modelo para VPAS y VPAD (en valor absoluto) frente a la PA media de los valores observados (medias de PAS y PAD).

FIGURA 29. RELACIÓN LINEAL ENTRE LA PA Y LA VPA A LARGO PLAZO



En el gráfico, podemos observar las predicciones para VPAS (verde oscuro) y VPAD (verde claro) y las curvas que mejor se ajustan a las esperanzas de ambas.

En las figuras 30 y 31 podemos ver las desviaciones estándar de los valores de PAS y PAD observados frente a la media de dichos valores.

FIGURA 30. RELACIÓN ENTRE LA PAS MEDIA Y LA DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LA PAS

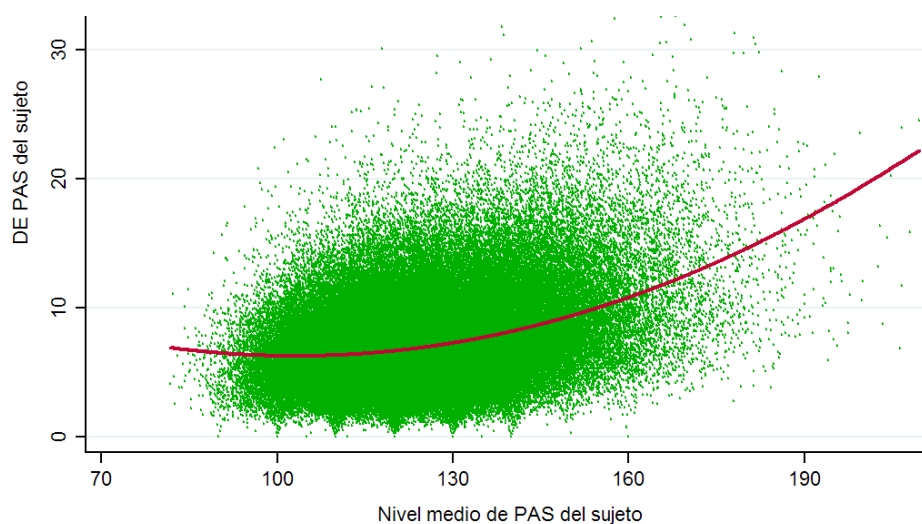
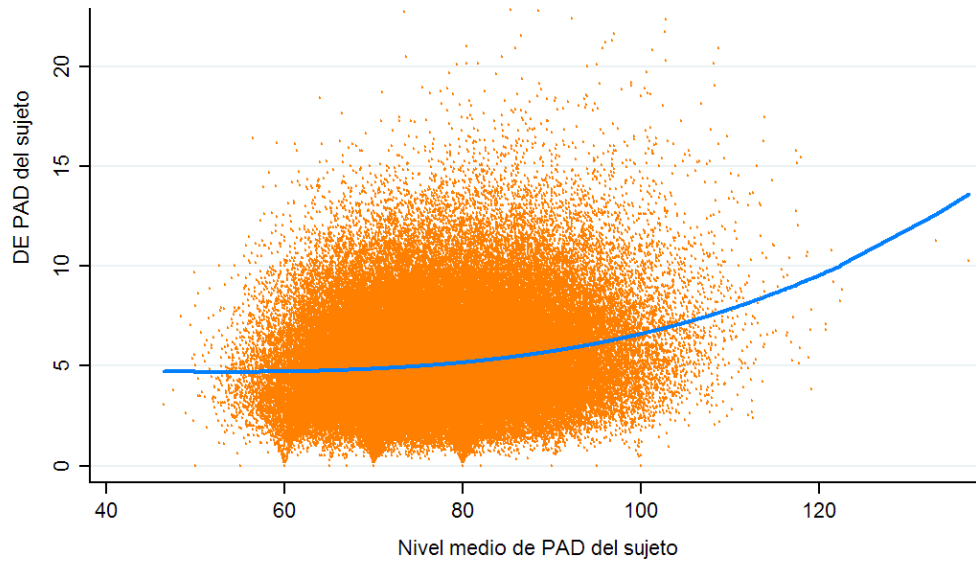


FIGURA 31. RELACIÓN ENTRE LA PAD MEDIA Y LA DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LA PAD



En todos los casos que acabamos de exponer llaman la atención los siguientes aspectos:

1. La débil correlación que existe entre ambos parámetros: $r= 0,3$ ($p<0,0001$) para PAS y $r=0,16$ ($p<0,0001$) para PAD. Hay mucha dispersión de los valores de la DE para cada valor de la PA media.
2. Sin embargo, si hay una cierta relación no lineal que pueden modelarse mediante un ajuste con polinomios fraccionarios de grados 2 y 3. Las fórmulas del modelo serían las siguientes:

$$\hat{\sigma}_{PAS} = -28,98 * \left(\frac{\overline{PAS}_k}{100} - 1,25 \right) + 14,05 * \left(\left(\frac{\overline{PAS}_k}{100} \right)^2 - 1,57 \right) + 6,9$$

$$\hat{\sigma}_{PAD} = -0,011 * \left(\left(\frac{\overline{PAD}_k}{10} \right)^3 - 450,74 \right) + 0,006 * \left(\left(\frac{\overline{PAD}_k}{10} \right)^3 * \ln \left(\frac{\overline{PAD}_k}{10} \right) - 918,14 \right) + 5,05$$

3. Los modelos y sus coeficientes eran estadísticamente significativos ($p<0,001$) pero no se ajustaban bien a los valores ($R^2=0,11$ para PAS y

$R^2=0,03$ para PAD) debido a la gran variabilidad que hemos comentado anteriormente. Es decir, explican una pequeña porción de la varianza total observada. Esto puede intuirse observando las figuras 30 y 31.

4. Para niveles medios de PA muy bajos, la VPA apenas presenta tendencia alguna o es, incluso, suavemente descendente. Pero para niveles medios presenta una tendencia claramente ascendente. Y para los niveles más altos la tendencia se hace mucho más pronunciada.
5. Las relaciones parecen equivalentes para PAS y PAD, al fin y al cabo son dos medidas del mismo parámetro, el valor máximo y el mínimo. Sin embargo, para PAS, que presenta valores más elevados, los efectos son más marcados y evidentes.

Concluyendo, hemos encontrado cierta relación positiva, débil y no lineal entre la PA y la VPA de modo que al aumentar la PA media del sujeto tendería a aumentar también su VPA. Sin embargo, la relación es muy débil, especialmente para PAD.

VPA Y FRCV MODIFICABLES

Exploramos los cambios en la VPA en función de la presencia o ausencia de FRCV modificables y encontramos diferencias estadísticamente significativas para todos ellos ($p<0,001$, en todos los casos). Las diferencias en la VPA media entre los subgrupos de sujetos con presencia o ausencia de FRCV modificables se presentan en la tabla 25. Debajo de las mismas, se muestran los coeficientes de determinación (R^2) para cada uno de los modelos. En la tabla se han omitido los errores estándar (EE) para hacerla más legible y menos confusa. Todos ellos eran muy pequeños, como también lo eran los p-valores.

TABLA 25. DIFERENCIAS DE LA VPA ENTRE LOS SUJETOS CON Y SIN FRCV

	VPAS Intra-visita	VPAS Entre visitas	VPAD Intra-visita	VPAD Entre visitas
N	1.541.824	844.699	1.541.226	844.802
Hipertensos	1,948***	5,454***	0,962***	3,147***
RCV alto por HTA	6,667***	17,062***	4,035***	10,317***
R²	0,0391	0,1604	0,023	0,1133
Dislipemia	0,285***	0,427***	0,105***	0,450***
RCV por dislipemia	1,092***	1,867***	0,463***	1,297***
R²	0,0008	0,0011	0,0002	0,0021
Diabetes Mellitus	0,773***	1,043***	0,329***	0,297***
R²	0,0006	0,0006	0,0002	0,0001
Fumador	0,031***	-0,128***	0,072***	-0,143***
R²	0	0,0001	0,0001	0,0002
SM	0,780***	3,093***	0,347***	1,926***
R²	0,0016	0,0132	0,0006	0,0104
IMC alto	0,601***	1,223***	0,291***	1,013***
R²	0,0019	0,0042	0,0009	0,0058
Perim. cintura alto	0,348***	0,875***	0,089***	0,825***
R²	0,0005	0,0016	0,0001	0,003
Leyenda: * p<.05; ** p<.01; *** p<.001 Diferencias en mmHg				

En la tabla anterior podemos observar algunas diferencias sustanciales y estadísticamente significativas en la VPA media con presencia o con ausencia del factor correspondiente. Pero, en general, los modelos explican una porción muy pequeña de la variabilidad total observada. Es decir, todos los FRCV modificables tienen un efecto estadísticamente significativo sobre la VPA correspondiente pero dicho efecto es muy pequeño en la mayoría de los casos. La mayor parte de la varianza observada en la VPA se debe a otros factores diferentes de éstos.

VPA e HTA

Fluctuaciones en el diagnóstico de HTA

Lo primero que llama la atención es que hubo una fluctuación, en un grupo muy grande de sujetos (42% de la muestra), entre las categorías de normotenso e hipertenso. Esto es más llamativo aún si consideramos que un sujeto diagnosticado de HTA o con tratamiento antihipertensivo fue considerado como hipertenso aunque tuviese las cifras de PA en rango de normotensión. Además, el 18% de los sujetos de la muestra ya comenzaron el estudio como hipertensos. De hecho, al menos en el 6% de todas las visitas (51.711 visitas) hubo una diferencia entre la categoría calculada en base a la primera medida y la calculada a partir de la segunda dentro de la misma visita del mismo sujeto.

Efectos de la HTA sobre la VPA

Como vimos en la tabla 25 de la página 154, encontramos diferencias estadísticamente significativas (todas con $p < 0,001$) entre los sujetos con HTA y los normotensos tanto para VPAS como para VPAD ya sean a largo plazo (entre visitas) o a muy corto (intra-visita). Dichas diferencias eran mayores para las medidas entre-visitas que para las medidas intra-visita y también mayores para VPAS que para VPAD. Es decir, las diferencias eran mayores con los valores máximos de PA y con periodos de tiempo (entre medidas) largos.

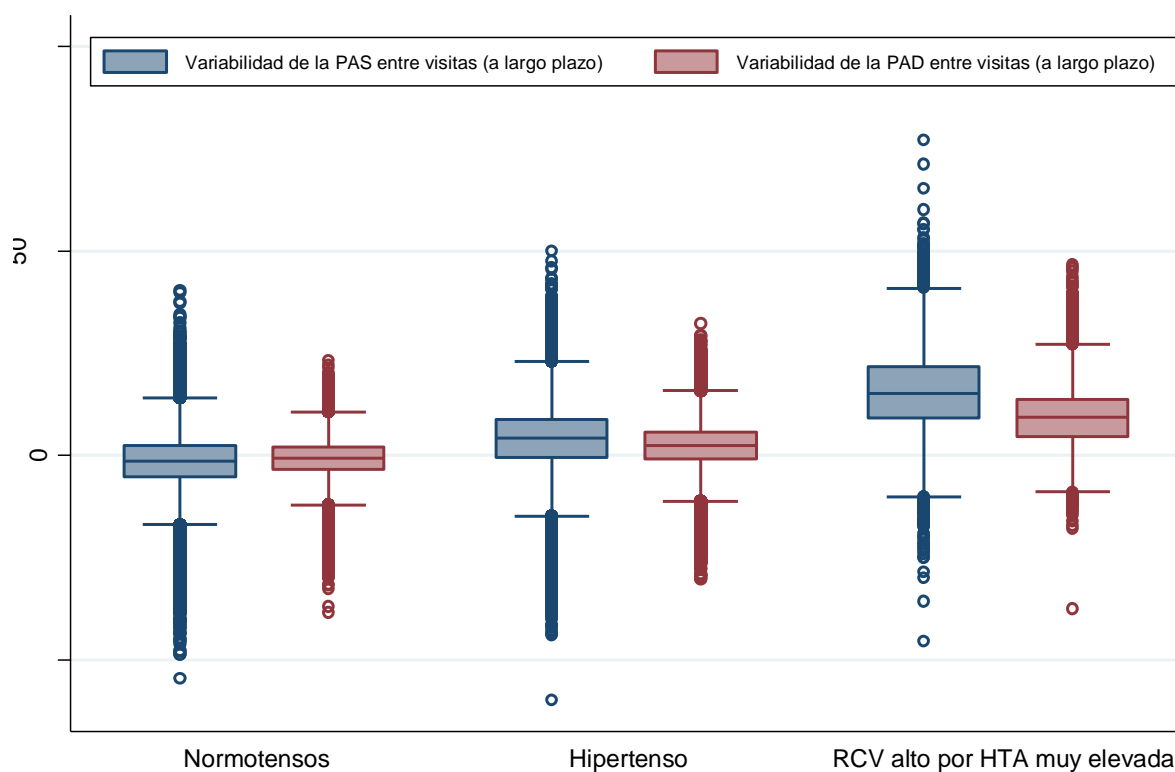
También había diferencias estadísticamente significativas (todas con $p < 0,001$) entre el grupo de sujetos con PA muy elevada ($PAS \geq 180$ mmHg o $PAD \geq 110$ mmHg) y los otros dos (normotensos e hipertensos). Para este grupo las diferencias fueron mucho mayores, del orden de 3 a 4,5 veces más. Las diferencias son más elevadas cuanto mayor es el valor medio de PA, como vimos en “Relación entre la VPA y la magnitud de la PA”, en la página 149.

Si bien, como acabamos de ver, la VPA aumenta en sujetos hipertensos, otros factores influyen también de modo que el efecto atribuible a la presencia de la HTA es, en realidad, muy pequeña para medidas entre visitas ($R^2_{VPAS} = 0,16$ y $R^2_{VPAD} = 0,11$) y mucho menor para las medidas intra-visita ($R^2_{VPAS} = 0,05$ y $R^2_{VPAD} = 0,03$).

Como vimos también en el apartado anterior, la relación entre los niveles de PA y la VPA es débil aunque estadísticamente significativa. Y es positiva, la VPA tiende a aumentar con los valores altos de PA. La covarianza entre ambas variables (PA y VPA) era muy pequeña, de modo que los cambios en la PA apenas pueden explicar algo de la varianza de la VPA. Estos resultados son congruentes con los que vimos en el apartado anterior.

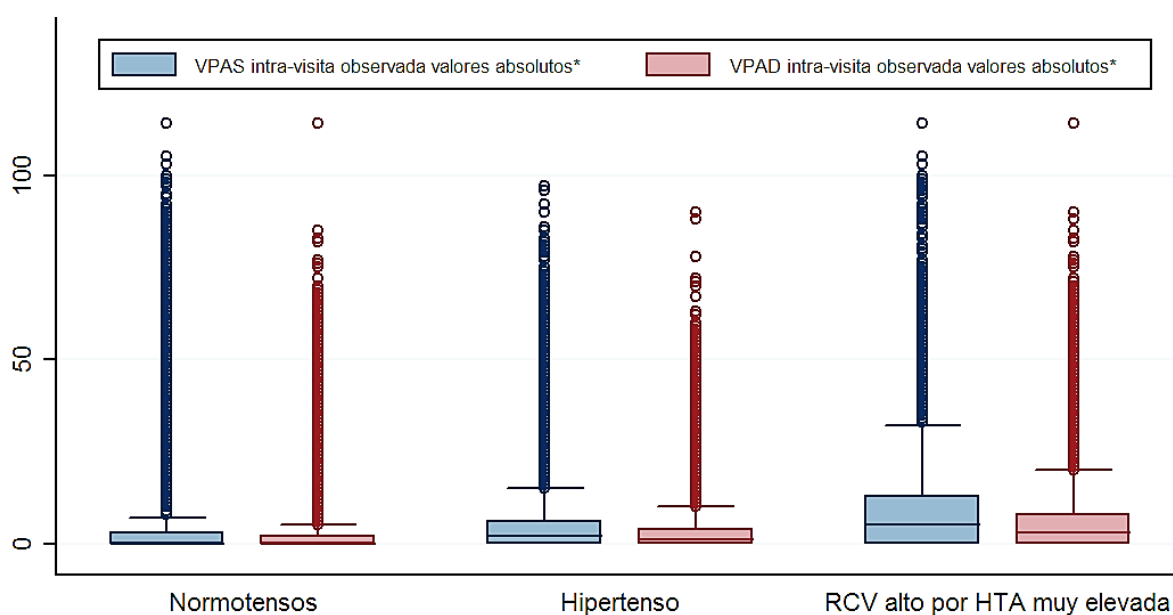
En el siguiente gráfico, figura 32, se representan las distribuciones de las predicciones para VPAS y VPAD en cada visita de cada sujeto.

FIGURA 32. DISTRIBUCIONES DE LA VPAS ENTRE-VISITAS EN RELACIÓN CON LA HTA



Las distribuciones son simétricas para todas las clases de HTA. Las predicciones de VPAS y VPAD entre visitas tienden a aumentar en los sujetos con HTA y más aún si su PA supera el umbral para RCV por HTA ($PAS \geq 180$ mmHg o $PAD \geq 110$ mmHg). Además, también aumenta la dispersión de los valores de VPA en sujetos con HTA. Observamos el mismo resultado para VPAS y VPAD, sólo que los valores para la segunda eran algo menores que para la primera y las diferencias también son menores. Llama la atención la presencia de numerosos valores atípicos y extremos que pueden llegar a alcanzar valores relativamente grandes.

FIGURA 33. DISTRIBUCIONES DE LA VPAS INTRA-VISITA EN RELACIÓN CON LA HTA



En el gráfico anterior se representan las distribuciones de las diferencias entre dos medidas de PA durante la misma visita de un mismo sujeto, es decir la VPA a muy corto plazo. Las distribuciones no son simétricas porque, en este caso, hemos representado diferencias absolutas entre las dos medidas, ya que no nos interesa cuál de las dos fue más elevada sino la distancia entre ambas. En general, lo mismo que hemos comentado para la VPA a largo plazo sirve para la VPA a muy corto plazo. Es decir, presenta distribuciones con valores más

elevados y más dispersos en sujetos con HTA, especialmente si los valores de PA son muy elevados. También son más elevados y dispersos para VPAS que para VPAD. En este caso destaca mucho más la presencia de valores atípicos y extremos. Éstos, además de ser muy frecuentes, puede llegar a alcanzar magnitudes exageradas.

VPA y dislipemias

En el caso de la presencia de factores de riesgo cardiovascular asociados a dislipemia, hay también diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Pero en este caso, son mucho más pequeñas que para la HTA. Las diferencias son mayores para VPAS intra-visita y para la variabilidad entre visitas. Es decir, para la PA máxima intra-visita y para los periodos largos entre medidas. En este caso el ajuste del modelo es muy pobre. Apenas explica algo de la varianza observada en la VPA (R^2 entre 0,0002 y 0,0021). Ver tabla 25 en la página 154. En el caso más destacado (dislipemia muy elevada con RCV directo) la media de las VPAS son 1,9 mmHg más elevadas con dislipemia que sin ella.

VPA y resto de FRCV modificables

También encontramos efectos estadísticamente significativos ($p < 0,001$) y positivos sobre la VPA de la presencia de **Diabetes Mellitus**, pero nuevamente los efectos parecen demasiado pequeños para ser tenidos en cuenta. Y los ajustes de los modelos a los valores observados son mínimos. Los resultados son similares para el **Síndrome Metabólico**: efectos tan pequeños que podemos despreciarlos, aunque estadísticamente significativos ($p < 0,001$). El caso con diferencias más destacables sería el de la VPAS entre visitas. Nuevamente las diferencias parecen más pronunciadas para los valores más altos de PA y los periodos de tiempo largos con varias medidas de PA. Para el **tabaquismo**, **IMC** alto y **perímetro de la cintura** elevado encontramos igualmente diferencias

estadísticamente significativas ($p < 0,001$) pero despreciables. Los efectos son muy pequeños y los ajustes de los modelos a los datos observados muy pobres, casi nulos.

DISCUSIÓN

La VPA ha sido definida de diversas maneras desde el punto de vista matemático como por ejemplo: desviación estándar de los valores observados, coeficiente de variación (porcentaje sobre el nivel de la PA), diferencias absolutas o relativas entre medidas de PA, etc. Pero ninguna propuesta parece ser completa y adecuada para valorar este parámetro ya que no tienen en cuenta el carácter dinámico de la misma: sus fluctuaciones a lo largo del tiempo o como respuesta a factores influyentes. Tampoco incluyen la variabilidad aleatoria de la misma. Además, hemos visto también que la VPA puede tener diferente significado clínico en función del marco temporal que se tome como referencia.

El objetivo más importante de este estudio era “crear un modelo matemático dinámico de la PA que representara adecuadamente las fluctuaciones de la misma a lo largo del tiempo y su variabilidad entre los individuos así como las influencias que sobre ella tienen diversos factores endógenos y exógenos ya sean fijos o aleatorios”.

Los modelos desarrollados alcanzaron todos los aspectos propuestos en este objetivo y además permitieron: 1) separar los diferentes componentes de la varianza de la PA, 2) estimar y diferenciar los efectos de todas las covariables observadas en el estudio, 3) estimar los efectos de variables no observadas en el estudio susceptibles de ser agrupadas en función de algunas categorías conocidas y 4) separar los componentes de la variabilidad de la PA en función del marco temporal de interés, a corto o a largo plazo, y analizarlos por separado. Como veremos, el modelo puede incluir ambos enfoques temporales a la vez.

En los modelos propuestos en este estudio se han incluido las covariables y FRCV conocidos que fueron observados y registrados durante el mismo. Otros modelos serían posibles utilizando el mismo método y variando adecuadamente el diseño, las covariables incluidas o las fórmulas utilizadas.

CALIDAD DE LA MEDIDAS E INFLUENCIA DEL OBSERVADOR

Si bien, como era de esperar, encontramos distribuciones de frecuencias simétricas y con aspecto aproximadamente normal tanto para la PAS como para la PAD, llama mucho la atención, aunque no sea del todo sorprendente, la tendencia acusada hacia la **preferencia de ciertos valores**. En concreto, eran mucho más frecuentes los múltiplos de 5 y especialmente los de 10. Esto podría deberse, en parte, a imprecisiones en el método de medida por auscultación o a imprecisiones del esfigmomanómetro. También podría originarlo los criterios o hábitos seguidos por el observador que realizó las mediciones. Resultó evidente que estos redondeos se asociaban con los observadores de forma estadísticamente significativa. Los mismos son producidos con mayor frecuencia de la esperada por algunos observadores. Probablemente, el impacto de dichos redondeos no supere la magnitud de 2,5 mmHg generalmente. Pero tampoco podemos afirmarlo. Este es un punto importante. De la magnitud de dicha diferencia puede depender que este hecho tenga mayor o menor relevancia clínica a la hora de diagnosticar, tratar y controlar la hipertensión arterial. Consecuentemente, también podría tener importancia, o no, para la clínica, tratamiento y prevención del Riesgo Cardiovascular.

También parecía evidente que pudo existir una tendencia acusada, en parte de los observadores, a **"copiar" el valor obtenido en primer lugar** y registrarlo como segunda medida o bien a redondear ambos hacia la misma cifra. En este

caso, también había una asociación estadísticamente significativa con el observador.

Por último, había también evidencias estadísticamente significativas de una asociación entre la presencia de medidas preferidas y de medidas "copiadas". De modo que la igualdad entre ambas medidas era más frecuente de lo esperado para los valores preferidos.

Veremos que este patrón se repite también, aunque menos acusado, para las medidas de la FC (ver página 169). Lo que refuerza la evidencia de estos resultados.

Por lo tanto, parece que algunos observadores tendrían tendencia a redondear los valores de PA (PAS y PAD) hacia el múltiplo de 5 más próximo (y con mayor frecuencia hacia la decena más próxima) y a realizar una réplica exacta del primer valor registrado en la segunda medición. Este comportamiento no se ajusta a las recomendaciones sobre la forma óptima de medir la PA y supone un incremento gratuito de la imprecisión de las medidas registradas. Dicha reducción de la precisión de las medidas reduce la utilidad de las mismas y aumenta la probabilidad de cometer errores en las decisiones diagnósticas y terapéuticas adoptadas.

Es necesario profundizar e insistir en la mejora tanto de la precisión de los dispositivos como de los métodos empleados y de su ejecución. A pesar de los consejos de las guías clínicas al respecto, las medidas no tienen suficiente calidad con demasiada frecuencia. Este defecto ha sido observado por autores como Vogel et al. después de revisar 56 ensayos clínicos (207). Y ésta es una de las razones que originan que las medidas de PA casual o de consulta (PAC) se consideren menos fiables y útiles para el control de la misma. Además, alteran de forma artificial su variabilidad.

MODELOS MATEMÁTICOS

Como vimos en “Diagnósticos de ambos modelos” en la página 128, podemos concluir que **los modelos han sido correctamente especificados**. Por lo tanto, podemos asumir que **los estimadores de todos los parámetros en los modelos son consistentes, asintóticamente eficientes y no sesgados**. También, las predicciones calculadas a partir de los modelos cumplieron con los requisitos establecidos previamente durante el diseño del modelo. Además, al comparar los modelos mixtos propuestos con un modelo de regresión lineal ordinaria (RLO) equivalente, la prueba de contraste fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Este resultado prueba que los modelos propuestos aportan más información que dichos modelos de RLO y son más adecuados para los objetivos marcados. Por último, era posible calcular la VPA intra-visita directamente a partir de los datos observados o bien estimarla mediante predicciones generadas a partir de los modelos. En ambos casos los valores obtenidos representaban medidas del mismo parámetro, pero se generaban a través de procesos diferentes y no eran exactamente iguales. Además, la calidad de las predicciones dependía de que los modelos fuesen correctos, es decir de que la especificación y las asunciones de los modelos fuesen correctas. Como vimos bajo el epígrafe “VPA intra-visita o a muy corto plazo” de Resultados, en la página 134, los valores obtenidos por ambos métodos eran prácticamente iguales. Las correlaciones entre los datos observados y los que predecía el modelo eran estadísticamente significativas ($p < 0,0001$), positivas y muy altas ($r = 0,99$ para VPAS; $r = 0,98$ para VPAD).

Concluimos que los modelos eran correctos, adecuados para describir la PA y sus fluctuaciones y que ofrecían mucha más información que otros modelos más sencillos. Además, nos aportan información sobre los procesos y efectos que originan la variabilidad de la PA.

Efectos fijos y aleatorios sobre la PA

La Presión Arterial Sistólica (PAS) y la Presión Arterial Diastólica (PAD) son dos medidas del mismo parámetro, la PA, en diferentes momentos aproximadamente consecutivos. La primera mide el valor máximo que alcanza ésta durante la sístole y la segunda el valor mínimo al final de la diástole, justo antes de que comience la siguiente sístole. Por lo tanto, los resultados de ambos modelos representan los componentes de las varianzas de los valores extremos, máximos y mínimos, entre los que fluctúa la PA en el momento de realizar la medición.

Los pioneros en monitorización de la PA ya establecieron que existía una relación entre la amplitud de las variaciones y el nivel de la PA y, por lo tanto, que éstas no deberían medirse sólo de forma absoluta (media y desviación estándar) sino también como un coeficiente de variación (porcentaje sobre el nivel de la PA). Después de analizar los resultados del presente estudio, deberíamos concluir que estos observadores tenían razón pero sus conclusiones, en cuanto a la forma de medir estas variaciones, no eran del todo las más apropiadas. Si bien sí encontramos una relación estadísticamente significativa entre los valores de la VPA y los niveles de la PA, en el sentido de que los primeros aumentan al hacerlo la segunda, ésta era muy débil. Además, existía generalmente una gran dispersión de los valores de VPA para el nivel medio de PA de cada sujeto y correlaciones bajas entre la DE y la media de valores de PA de cada sujeto. Las correlaciones entre las diferencias absolutas de dos medidas consecutivas y los niveles de PA del sujeto eran muy débiles.

Si tenemos en cuenta la cantidad y variedad de los posibles factores influyentes no observados y los efectos de otros factores que sí hemos podido recoger o controlar, así como la estructura longitudinal de los datos y las correlaciones intra-clase, parecía mucho más adecuado utilizar un modelo matemático

longitudinal mixto con efectos fijos y aleatorios correctamente diseñado. Con este modelo podrían obtenerse mejores estimaciones de la VPA.

Los modelos longitudinales mixtos estimados para PAS y PAD permitieron separar los diferentes componentes de la varianza de la PA. En primer lugar, aquellos relacionados con efectos fijos (EF) de factores conocidos como: los FRCV no modificables (sexo, edad y antecedentes de ECV ya sean familiares o personales), la estación del año y la FC. En segundo lugar, los efectos de variables no observadas asociadas con el observador, con el propio sujeto o con la interacción entre ambos. A éstos los hemos denominado efectos aleatorios (EA). Otros factores fueron controlados a través del diseño del estudio y el método de recogida de los datos. Así, por ejemplo, asumimos que las medidas se obtuvieron observando las recomendaciones habituales de las guías clínicas aceptadas por las Sociedades Científicas y la comunidad médica. Con ello, controlamos algunas variables como los efectos propios de los ritmos nictemerales y de actividad-reposo, de la posición corporal, etc.

Tanto los EF como los EA fueron tratados como “nuisance” (efectos sin interés directo) para los propósitos de este estudio. Todos ellos fueron estimados para descontar su efecto y la variabilidad de la PA asociada con ellos y dejarlos, así, fuera de los análisis.

Quedaban otros dos efectos aleatorios (ya que los factores que los causan no fueron observados) que son los relacionados con las visitas y los errores residuales del modelo. Ambos constituían el objetivo de este estudio. Los primeros coinciden con la **Variabilidad de la PA (VPA) entre visitas o a largo plazo**. Los segundos coinciden con las diferencias entre dos medias de un mismo sujeto en una misma visita y la media de ambas en esa misma visita. Y corresponden a la **VPA intra-visita o a muy corto plazo**. También puede interpretarse como una medida de concordancia de las medidas o de fiabilidad.

Por lo tanto y resumiendo, en el modelo matemático se incluyen ambas medidas de variabilidad de la PA, a muy corto y a largo plazo, así como los efectos observados de covariables conocidas y la estimación de los efectos (sumados) de conjuntos de variables desconocidas. Y quedaría fuera, pero controlados, los efectos de algunas variables conocidas, como los ritmos nictemerales. Además, se descompone la varianza de la PA observada entre todos ellos.

En general, los componentes de la varianza de la PA presentaron proporciones (sobre la varianza total) parecidas para ambas medidas, PAS y PAD, aunque éstas (las proporciones) cambiaban un poco entre ambos modelos. La varianza total, así como las que corresponden a cada componente, son mayores para los valores máximos (PAS) que para los mínimos (PAD). La varianza total parece aumentar a la vez que lo hacen los valores de PA. Lo mismo sucede con la varianza (o variabilidad) entre visitas y los errores residuales (variabilidad intra-visita). Anteriormente hemos analizado éste aspecto con mayor detalle (ver “VPAS o VPAD... ¿cuál elegir?” en la página 146).

Factores de Riesgo Cardiovascular no modificables

Algunos de los factores que pueden influir sobre la variabilidad de la PA son el sexo del sujeto, su edad y sus antecedentes de enfermedades cardiovasculares ya sean personales o familiares. El sexo, la edad o los antecedentes de enfermedad cardiovascular han sido sobradamente identificados como factores de riesgo cardiovascular. Obviamente, no podemos intervenir sobre los sujetos para cambiar los valores de estas variables ni tampoco, al menos de momento, sus efectos sobre la PA. Los consideramos como “Factores de Riesgo Cardiovascular no modificables” ya que no podemos intervenir sobre los sujetos con terapias médicas o de estilo de vida para cambiar sus valores o sus efectos.

Sexo

Las proporciones, para cada uno de los sexos, estaban sesgadas en nuestra muestra, si las comparamos con las de la población general. Pero no lo estaban si las comparamos con la población de la que procede la muestra. Ésta estaba formada por trabajadores procedentes de algunos sectores económicos como: la Construcción, los Servicios, la Industria y la Agricultura (muy poco representada ésta última). Las frecuencias que observamos para el sexo y la edad de los sujetos se corresponden con las que podemos encontrar en este subgrupo de la población laboral. Por lo tanto, no hay sesgos relacionados con la selección de los pacientes, si no que existen diferencias, en cuanto al sexo de los sujetos, entre la población objeto del estudio y la población general.

Como se desprende de los modelos estimados en este estudio, hay diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) entre ambos sexos en cuanto a los valores medios de la PA, como habían observado anteriormente otros investigadores. En la muestra analizada los hombres estaban representados con mayor frecuencia que las mujeres (73% versus 27%). Sin embargo, ambas circunstancias no afectaron a los resultados obtenidos en relación con la VPA. La variable sexo fue introducida en los modelos para estimar su efecto sobre la PA con la finalidad de poder descartarlo de la varianza total de la misma. Es decir, dicho efecto fue tratado como efecto *nuisance*, sin interés directo para el estudio. Y es por ello que no afectó a los resultados obtenidos. Los valores perdidos en la variable “sexo” fueron muy pocos y no afectaron significativamente a los resultados.

Edad

Al igual que comentamos en el apartado anterior, la distribución por rangos de edad y sexo representa a la población objetivo del estudio y no tienen por qué coincidir con la de la población general. Las distribuciones de frecuencias por

rango de edad fueron muy similares para hombres y mujeres, salvo que éstas eran un poco más jóvenes en conjunto.

Desde los comienzos de la monitorización de la PA se observó que la variabilidad de la PA aumentaba con la edad. En los modelos estimados, hubo un efecto estadísticamente significativo de la edad sobre la PA como se asume habitualmente. En el momento de la eyección sistólica la presión se eleva rápidamente siguiendo una curva exponencial. Al aumentar la edad, las fibras elásticas van siendo sustituidas progresivamente por tejido colágeno y esta curva de presión/volumen tiende a ser más rápida. Además, sabemos que la rigidez arterial conduce a una sobreestimación de la PA. Por lo tanto, este resultado es congruente con los conocimientos sobre fisiología del sistema circulatorio y sobre los efectos del envejecimiento sobre las arterias, así como las observaciones realizadas en otros estudios.

En este caso, también se estimó el efecto fijo de la edad sobre la PA para poder descartarlo. Es decir, también lo tratamos como en efecto *nuisance* sin interés directo para este estudio. Por lo tanto tampoco afectó a los resultados obtenidos.

Antecedentes personales y familiares de ECV

Fueron muy poco frecuentes en la muestra y, al igual que el sexo o la edad, se trataron como efectos *nuisance* y, por lo tanto, no afectaron a los resultados.

Otros factores que afectan a la PA

Entre las covariables con efectos fijos (en el modelo propuesto) que no consideramos FRCV estaban la frecuencia cardíaca y la estación del año. Ambas tienen alguna relación o influencia sobre la PA. Por lo tanto, se estimaron sus coeficientes con el objeto de descartar sus efectos sobre la varianza de la PA. Es

decir, también las hemos tratado como efectos *nuisance*, sin interés directo para el presente estudio y no afectaron a los resultados finales.

Frecuencia cardiaca

La FC se reduce en 1-2 lpm en decúbito. Por ello, la medición de la misma deberá hacerse en reposo y en sedestación. Y suele ser más elevada en las mujeres, entre 3 y 7 lpm de media, que en los hombres. Con la edad, como se ha observado en diversos estudios, la FC va disminuyendo (208) y también lo hacen los valores de la variabilidad de la FC (209), a la vez que va aumentando la rigidez de las arterias.

FC y riesgo CV

La Frecuencia Cardiaca puede, al menos parcialmente, asociarse a una mayor demanda física y/o emocional y a una activación adrenérgica que se acompañaría de un aumento de la PA. Para Langewitz ha quedado suficientemente demostrado que los aumentos de la variabilidad de la FC obedece a aumentos de tonicidad simpática (210). Ésta sería un marcador de hiperactividad simpática, que es un factor conocido de riesgo de ateromatosis y de morbilidad (211). Numerosos estudios han relacionado la FC con mortalidad tanto de causa cardiovascular como por otras causas y puede ser considerada como una variable con valor predictivo de éstas. Dicho valor se mantiene para todas las edades y para ambos sexos, independiente de otros factores de riesgo CV. El efecto hemodinámico directo de la taquicardia sobre la pared arterial se ha relacionado con un deterioro de la elasticidad arterial y alteraciones en las placas ateroscleróticas (212). Las evidencias publicadas, inspiraron a Palatini el concepto de “taquicardia de riesgo” que se aplicaría a los sujetos con una FC basal superior a los 85 lpm (213).

Los valores de la FC en reposo pueden predecir de forma independiente morbilidad CV o eventos fatales en diversas situaciones, incluida la hipertensión (214,215). Es decir, una FC aumentada en reposo puede ser un indicador de RCV aumentado (106) y también podría actuar como marcador de enfermedad crónica subclínica o de hiperactividad simpática.

Variabilidad de la FC y de la PA

La FC fluctúa a lo largo del día, al igual que lo hace la PA. Esta variabilidad (VFC) puede ser de origen intrínseco (ritmos nictemerales del SNS) o extrínseco (posición corporal, actividad física, consumo de alcohol, tabaco o fármacos, niveles de ansiedad y otros factores ambientales) y ha sido utilizada para evaluar indirectamente el efecto del balance simpático/parasimpático sobre la actividad cardíaca. Diversos estudios han relacionado el descenso de la variabilidad de la FC (VFC) con otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV) como son: la HTA (216), la diabetes (217), la hipercolesterolemia (218), el tabaquismo (219), el sedentarismo (220), el estrés laboral (221,222). También con el grosor de la íntima-media carotídea (GIM) en sujetos sanos, en hipertensos (223) y en diabéticos (224), con los índices de rigidez arterial y de aumento de la PA central y con la progresión de arterioesclerosis coronaria (225).

Sin embargo, algunos autores consideran que, a pesar de los hallazgos realizados hasta el momento, las evidencias que relacionan la VFC con la enfermedad cardiovascular son insuficientes. Tampoco se conoce suficientemente la relación entre los parámetros que evalúan la estructura y la función vascular y la VFC. Ésta podrían tener utilidad clínica para identificar a los sujetos con mayor riesgo de presentar alteraciones de la estructura y de la función vascular (226).

Los primeros observadores que monitorizaron la PA no encontraron relación entre la variabilidad de la PA y la variabilidad de la FC. Tampoco las hubo en este estudio. Las correlaciones estimadas entre ambas variables eran estadísticamente significativas pero muy débiles ($r=0,12$, $p<0,001$ con VPAS y $r=0,13$, $p<0,001$ con VPAD), tanto al estimarlas como desviaciones estándar intra-sujeto como al hacerlo con diferencias absolutas en porcentaje.

Influencia de los observadores sobre los valores de la FC

El aumento de la FC durante la medición de la PA podría tener diversas causas como podrían ser: condiciones ambientales, ansiedad o una reacción en presencia del observador, etc. Al igual que sucede con los valores de PA, algunos autores han encontrado diferencias en función del profesional que realiza las medidas y de los métodos empleados (227). Los valores de la FC registrados en este estudio seguía una distribución de frecuencias prácticamente simétrica y de aspecto muy similar a una distribución normal pero con preferencia de valores. Al igual que sucedía con las medidas de PAS y PAD, encontramos preferencias de valores y valores idénticos (entre las dos medidas intra-visita) más frecuentes de lo esperado. Además, nuevamente había asociaciones estadísticamente significativas entre ambas y entre éstas y los observadores. Por lo tanto, se repiten los mismos patrones, aunque menos acusados, que con las medidas de PAS y PAD. Lo que refuerza la evidencia de imprecisiones en las medidas consecuentes, posiblemente, a defectos en los dispositivos, los métodos o los criterios y los hábitos empleados o seguidos por los observadores.

Relación entre la FC y la PA

Conocemos que los aumentos y descensos de la PA suceden a la vez que se producen cambios en la FC. Si hubo, en el modelo estimado, una relación lineal positiva y estadísticamente significativa ($p<0,001$) de la PA sobre la FC. De modo

que a mayor FC correspondería una mayor PA. Esto parece lógico, en ausencia de otros factores influyentes, si consideramos la fisiología del sistema cardiovascular. Estos cambios que observamos pueden estar relacionados con ajustes de presión debidos a incrementos de la actividad adrenérgica. Si ésta se mantuviera en el tiempo terminaría elevando los valores medios de la PA (23).

Se incluyó la FC en el modelo con el objetivo de descartar, al menos parcialmente, los efectos de ésta sobre los valores de la PA. Por lo tanto, fue tratado como efecto *nuisance*, sin interés directo para este estudio y no afectó a los resultados finales.

Estación del año

Como vimos en el capítulo “Introducción”, en la regulación de la PA pueden influir factores de tipo ambiental como, por ejemplo, la temperatura. Entre los conocidos está la estación del año. Se ha incluido en el modelo matemático para descartar sus efectos sobre la PA. Por lo tanto, en este estudio fue considerada como variable con efectos *nuisance* también, sin interés directo para el estudio. No afectó, por lo tanto, a los resultados finales.

Para esta variable se observaron efectos fijos sobre la PA estadísticamente significativos y diferentes para cada una de las estaciones. Es otro factor influyente sobre el cual no podemos intervenir para modificarlo.

Variables de agrupación

Existen más factores que pueden influir sobre la variabilidad de la PA. Utilizando la técnica MAPA, pronto resultó evidente que la PA estaba sujeta a constantes fluctuaciones provocadas por diversos factores como: la presencia del médico o del ATS (76,154), conducir un coche (228), tener relaciones sexuales (229) y otros.

Hay tres fuentes básicas de imprecisión de las medidas. La primera tiene su origen en múltiples circunstancias internas y externas al sujeto que pueden influir sobre la PA como, por ejemplo, factores genéticos, sus bio-ritmos, la postura del sujeto y su estado físico (en reposo, en actividad, dormido o durante un esfuerzo físico o mental) y emocional, actitudes y hábitos (como hablar, fumar o ingerir ciertas sustancias), antecedentes de enfermedad cardiovascular y otras enfermedades, reactividad emocional, tratamientos farmacológicos, la temperatura ambiente, el lugar donde se realiza la toma, etc. La segunda se relaciona con la técnica empleada. La medición casual o de consulta mide de forma indirecta la PA y depende de los dispositivos (pueden estar mal calibrados o emplear manguitos de tamaño inadecuado), de la técnica de medida empleada, de la arteria elegida o del propio observador (criterios, hábitos, costumbres, etc.). La tercera es la más difícil de controlar ya que se debe a la reacción de alerta (RA) que pueden experimentar los pacientes cuando les miden la PA. Las reacciones psicológicas inducidas o influidas por la presencia del médico o enfermera durante la medición de la PA pueden ser suficientemente intensas como para provocar la alteración sistemática de los valores registrados. Así, el sexo, la categoría profesional del mismo o su comportamiento pueden influir en las observaciones. Este fenómeno se ha denominado como “Efecto de Bata Blanca” (67).

Lo ideal es tratar de minimizar su efecto y, cuando sea posible, controlarlo (por ejemplo, realizando las mediciones en las mismas condiciones ambientales siempre, etc.). Las recomendaciones de las Guías Clínicas pretenden minimizar sus efectos. Pero, como ya hemos visto, no siempre se siguen al pie de la letra.

En este estudio, hemos tratado de aislar o descontar los posibles efectos (al menos parte de ellos) sobre la PA de algunas de las fuentes de imprecisión mencionadas anteriormente. Lo hemos hecho tratándolos como efectos

aleatorios a nivel del sujeto (la primera fuente), del observador (la segunda) y de la interacción entre ambos (la tercera). Serán efectos aleatorios porque desconocemos, o no hemos observado, las variables responsables de sus efectos. Pero sabemos que puede agruparse el conjunto de éstos por niveles, representados éstos por cada una de las categorías de ciertas variables. Los efectos de todas estas variables no observadas pueden ser estimados en conjunto como diferencias entre clases (o como correlaciones intra-clase) entre subgrupos. Las medidas pueden clasificarse en dichos subgrupos a partir de las categorías de las variables que identifican a los observadores o a los sujetos o las interacciones entre ambos. Es lo que denominamos como efectos aleatorios a nivel de observador, de sujeto o de la interacción entre ambos. La variable “Comunidad Autónoma” fue utilizada únicamente como parte de una técnica que permitía simplificar y hacer posibles las estimaciones de los modelos con los medios disponibles.

Como vimos en el apartado “Componentes de las varianzas de PAS y PAD” en la página 132 de Resultados, los efectos aleatorios a nivel de sujeto eran “responsables” del 34,6% y del 30,9% de la varianza de la PAS y de la PAD, respectivamente. Por lo tanto, un conjunto de variables no observadas cuyos valores cambiaban de unos sujetos a otros y que no eran el sexo, la edad, la FC, ni los antecedentes familiares o personales, eran responsables de, aproximadamente, la tercera parte de la varianza observada en la PA. Variables asociadas al observador eran “responsables” sólo del 5,4% y del 6,7% de la varianza observada en la PAS y la PAD, respectivamente. Para las variables asociadas a las interacciones entre sujeto y observador las porciones de varianzas relacionadas eran todavía más pequeñas: 3,3% para PAS y 3,7% para PAD.

Por lo tanto, en lo que a los efectos aleatorios se refiere, la mayor influencia sobre la PA corresponde a variables que pueden variar a nivel de sujeto, que es la fuente más importante de variabilidad en las medidas. A esto hay que añadir los efectos fijos de variables observadas como el sexo, la edad, la FC o los antecedentes que también varían entre sujetos. Los efectos fijos fueron “responsables” del 23,1% (PAS) y del 20,6% (PAD) de la varianza de las variables respuesta. Dichos efectos fijos incluían también los efectos de las estaciones del año, que varían a nivel de visita, y no necesariamente del sujeto. Aun así, la naturaleza de casi todas las covariables observadas con efectos fijos sobre la PA corrobora la importancia de variables cuyos valores cambian entre sujetos como las que más pueden influir sobre la PA. Sin olvidar que aquellas asociadas con los observadores, sistemas de medida, métodos, etc. también tienen una influencia importante sobre los valores de la PA. Por lo tanto, pueden llegar a ser clínicamente relevantes a la hora de tomar una decisión diagnóstica o terapéutica y no conviene descuidarlos, como parece que puede ser el caso con demasiada frecuencia.

VPA en plazos muy corto y largo

VPA a muy corto plazo

La observación de los resultados sugiere, en primer lugar, que este parámetro puede estar más influido por errores, desviaciones del método, criterios y hábitos del observador, etc. Encontramos una frecuencia sospechosamente alta de valores iguales a 0 que, además, se asocia más con algunos observadores. También encontramos unos pocos valores sospechosamente demasiado elevados. Pero, además, había demasiados casos en los que se omitió la segunda medida. A pesar de lo dicho, teníamos suficientes datos de calidad como para poder obtener algunas conclusiones.

Aparte de las tendencias que hemos comprobado en algunos observadores a copiar, o incluso a omitir, la segunda medida (intra-visita de un mismo sujeto), también parece que en ocasiones los valores de la primera medida pudieron ser ligeramente “corregidos” con los de la segunda. Es decir, la segunda medida se aproximaba más que la primera hacia valores medios y “normales” de la PA (por ejemplo, hacia la cifra de 120 mmHg en el caso de la PAS). De modo que si la primera medida era relativamente baja la segunda era ser más alta y viceversa. Este fenómeno recuerda al de la “regresión hacia la media”.

Como vimos en la sección “Componentes de las varianzas de PAS y PAD”, en la página 132, la variabilidad entre-visitas tiene mucho más peso como componente de la varianza de la PA que la variabilidad intra-visita. Ésta última tienen más valor, probablemente, como prueba de fiabilidad o de concordancia de dos medidas realizadas por el mismo observador, en el mismo sujeto y con las mismas condiciones. Y, como acabamos de ver, puede verse muy afectada por errores y sesgos de medición. También puede englobar efectos agudos o muy poco duraderos como una posible reacción de alerta en el sujeto observado.

Podemos considerar que la VPA a muy corto plazo es, generalmente y salvo en ocasiones, independiente de la magnitud de los valores de PA. Sólo en muy pocos casos podemos encontrar que la VPA crece al hacerlo la PA, pero no había suficiente evidencia en este sentido.

Los errores y sesgos producidos en el marco temporal corto pueden reducirse empleando una técnica apropiada y repitiendo las mediciones.

VPA a largo plazo

Para Frattola los factores más importantes relacionados con las lesiones cardiovasculares son: los niveles de PA (medidos de forma aislada en consulta),

la presencia de lesiones y la variabilidad a largo plazo. Se ha demostrado que esta variabilidad a largo plazo no es un fenómeno aleatorio sino que se puede reproducir (192). Sin embargo, existen pocas evidencias sobre los factores que pueden producir dichas variaciones entre visitas espaciadas por periodos largos de tiempo (118,124,146). En este estudio proponemos un método y unos modelos matemáticos que pueden ayudar a encontrar dichas evidencias.

Según Parati et al., no hay muchas razones para creer que esta variabilidad puede deberse completamente a variaciones espontáneas de la PA o responder a los mismos mecanismos fisiológicos de control que las variaciones a corto plazo. También puede ser, al menos en parte, el resultado de una adherencia pobre al tratamiento prescrito, de errores en la prescripción o en la dosis ingerida o de lecturas inconsistentes de la PA (193).

En los modelos del presente estudio, hemos separado la varianza asociada con el observador, con el sujeto y con la interacción entre ambos, así como los efectos de algunos factores conocidos. Las variaciones de la PA que pudieran suceder de forma sistemática a lo largo de las observaciones, ya tengan su origen en errores de lectura o en la terapia administrada, serían descontados de los valores de VPA. No sucedería lo mismo con los errores puntuales de cualquiera de estos orígenes. Éstos formarían parte de las diferencias entre visitas. Sin embargo, estos modelos podrían facilitar la detección y, en su caso, el control de algunos de los errores mencionados.

En este estudio y en una mayoría de los casos, la VPA entre visitas no era muy grande; en más del 98% de los casos era menor de 20 mmHg, con relación a la media del sujeto. A pesar de lo dicho, en bastantes casos y, especialmente en aquellos que presentan valores atípicos o extremos, podría ser suficiente para cambiar un diagnóstico de normotensión a hipertensión. Esto es tanto más

probable cuando el nivel medio de PA del sujeto se aproxima a un umbral diagnóstico, como por ejemplo 140 mmHg.

La realización de mediciones múltiples no puede reducir las oscilaciones de la PA asociadas con los efectos de factores que influyen actuando en este marco temporal, en plazos largos. En cambio, pueden ser controlados fácilmente cuando se detectan, como hemos hecho con las estaciones. Más aún, es posible diseñar modelos matemáticos que estimen la porción de la varianza relacionada con ellos, aunque sean factores no observados, y evitar la confusión que pudieran producir en los resultados. Ésto es un objetivo perseguido en los modelos de este estudio. Los efectos de factores observados se han introducido como efectos fijos. Los de variables no observadas como efectos aleatorios.

Valor clínico de la VPA

En los primeros tiempos del empleo de la monitorización de la PA los observadores no prestaron atención al valor pronóstico de la variabilidad de la PA (151). Sin embargo, posteriormente, se observó que una variabilidad aumentada de la PA entre visitas en un mismo individuo eran predictores de enfermedad cerebro-vascular (118–121) y de eventos coronarios mortales y no mortales (120–123) y también de la mortalidad por cualquier causa (124). Otros estudios han mostrado que los valores crecientes, entre visitas, de la VPA se asocian con una incidencia y una prevalencia más elevadas de lesiones en órganos diana. Así, se ha observado que son más frecuentes las lesiones, alteraciones y disfunciones en el corazón (125), en el cerebro (126), a nivel renal (127,128), en los grandes vasos (129), en los pequeños vasos (127,128) y en el endotelio vascular (130). El estudio INVEST ha aportado evidencias de que la variabilidad de la PA intra-individual y entre visitas puede tener un valor predictivo de RCV mayor que el de los valores medios de la PA, en pacientes hipertensos tratados (143). En este estudio, realizado con una muestra de

pacientes hipertensos con alto RCV, se observó que la incidencia de eventos CV fatales o no y especialmente de ECV se reducían de forma importante a la vez que aumentaba el porcentaje de visitas con la PA controlada ($\leq 140/90$ mmHg), independientemente del control logrado sobre el valor medio de la PA en consulta (146). Estos resultados sugieren que no basta con reducir la PA sino también hay que conseguir valores más estables entre visitas a lo largo del tratamiento. También se han encontrado evidencias en pacientes con diabetes tipo 2 que relacionan el aumento de los valores de VPAS entre visitas con la arterioesclerosis (148).

El valor pronóstico de la VPA con relación a la morbi-mortalidad por causa cardiovascular se basa en la correlación positiva observada entre ésta y la mortalidad cardiovascular independientemente de los valores medios de la PA de 24 horas. Según otros autores, el valor pronóstico de la VPA aumentada entre visitas sería relevante en pacientes hipertensos, en tratamiento y con alto RCV. Pero en pacientes tratados con hipertensión moderada o suave no sería tan importante (147). Otros estudios han reforzado posteriormente el valor pronóstico de la VPA (118,124) al mostrar que las variaciones de la PA (definida como la diferencia entre medidas de la PA en diferentes visitas) puede ser un predictor de accidentes cerebro-vasculares e, incluso, de eventos coronarios y de insuficiencia cardíaca. Además, los valores de la PA registrados con los métodos AMPA y MAPA han mostrado que la amplitud de las fluctuaciones que muestran los valores de la PA a lo largo del tiempo pueden aportar información adicional con valor pronóstico.

Aunque en la mayoría de los casos la magnitud de la VPA a largo plazo es relativamente pequeña, puede ser suficiente en ocasiones para superar el umbral entre normo e hipertensión. Una situación parecida sucede con la VPA a muy corto plazo. Con mucha frecuencia es igual a 0 o muy pequeña. Pero en

ocasiones puede alcanzar magnitudes que podrían ser suficientes para cruzar el umbral diagnóstico.

Según opinan otros autores las variaciones de la PA en el corto plazo presentan magnitudes del mismo orden que los efectos observados que producen la mayoría de los fármacos antihipertensivos (230). Esto se observa incluso cuando realizamos las medidas de PA en condiciones ideales. De modo que, cuando queramos medir el efecto de un tratamiento sobre un paciente con hipertensión arterial (HTA), ya sea farmacológico o cambios en su estilo de vida, es necesario registrar las variaciones de la PA para asegurarnos de que los efectos observados no se corresponden con estas variaciones espontáneas de la PA (151).

Como la VPA a largo y a muy corto plazo son ambas componentes de la varianza de la PA y, como tales, han de sumarse, la consecuencia lógica es que al hacerlo aumentará la probabilidad de que más sujetos crucen el umbral diagnóstico. Por lo tanto, la influencia conjunta de ambas sobre la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas hace que tengan una mayor relevancia clínica.

En nuestro estudio, la suma (en cada una de las observaciones) de ambas variabilidades supera los 5 mmHg en el 50% de las observaciones. En el 10% superaría los 15 mmHg y casi en un 5% más de 20 mmHg. Estas magnitudes parecen suficientes para que en algunas situaciones un paciente pueda superar los umbrales que separan hipertensión de normotensión, ya sea en un sentido o en el contrario. De hecho, en nuestro estudio había sujetos que, en diferentes visitas, eran clasificados como hipertensos o normotensos, fluctuando entre ambas categorías a lo largo del estudio. Además, como hemos mencionado anteriormente, estas magnitudes son del mismo orden que las observadas en ensayos clínicos con fármacos antihipertensivos (230).

Anteriormente, otros científicos, han observado lo que acabamos de comentar en relación con el llamado “Efecto de Bata Blanca (EBB)”. Para Pickering lo que denominamos “hipertensión aislada en consulta (HAC)” se produciría en pacientes que tuvieran valores de PA próximos al valor utilizado como umbral para diagnosticar HTA (25). Dichos pacientes serían diagnosticados inadecuadamente como hipertensos aunque, con frecuencia, se podrían encontrar valores de PA normales-altos en ellos. El mismo autor estima que pueden encontrarse entre un 20% y un 25% de pacientes con hipertensión aislada en la consulta (24). Diversos estudios han llevado a la conclusión de que la HAC puede ser un predictor de la aparición futura de HTA con valor pronóstico, ya que muchos de los pacientes se volverán hipertensos antes de los 5 años (13,27–29). Además, un meta-análisis la ha relacionado con un mayor RCV a largo plazo (30). Algo similar podría suceder con otro fenómeno que se llamó “HTA enmascarada” o “fenómeno de bata blanca inverso (FBBI)”, cuya prevalencia se ha estimado alrededor del 10% (36,37) y que se ha relacionado con un mal pronóstico cardiovascular (31,32).

Como hemos visto anteriormente, diversos factores y la misma variabilidad de la PA podrían reproducir una situación similar a la HAC o la “HTA enmascarada”. Incluso, podrían estar en el origen de éstas. Por lo tanto, la VPA considerada en conjunto (como la suma de VPA a largo plazo y a muy corto plazo) puede llegar a tener una influencia importante y, en ocasiones, decisiva sobre la toma de decisiones diagnósticas o terapéuticas.

La presencia de la VPA no invalida la utilidad de las medidas de consulta sino que sugiere la necesidad de que dichas medidas no sean “aisladas”. De hecho, lo que hace las medidas en consulta poco fiables es ese adjetivo de “aislada” así como la pérdida de calidad y precisión al realizarlas o al registrarlas.

Por último, la presencia de numerosos casos con magnitudes importantes en su VPA (valores atípicos y extremos) sugiere que, tal vez, en estos sujetos el análisis de la VPA pudiera tener mayor utilidad clínica. Seguramente, en ocasiones obedecerán a errores de medición. Pero es probable que en otros casos existan realmente diferencias sustanciales que merecería la pena estudiar. Estos casos con valores atípicos y extremos de la VPA deberían analizarse con cuidado y con un número mayor de medidas.

VPAS o VPAD... ¿cuál elegir?

Como ya hemos comentado, PAS y PAD son dos medidas, valores máximo y mínimo, del mismo parámetro, la PA. La VPAS y la VPAD hay que interpretarlas también como valores emparejados (intra-sujeto, intra-visita e intra-medida). La primera representa la fluctuación de los valores máximos de la PA durante la sístole. La segunda, la fluctuación de los valores mínimos de la PA al final de la diástole. Lógicamente, ambas deben de estar relacionadas entre si, pero también podría estar sujetas a influencias de factores que en algunos casos podrán tener efectos equivalentes sobre ambas y en otros efectos diferenciados. No queda claro este punto en nuestro estudio, aunque si hay algunas evidencias compatibles con esta sospecha. Las diferencias observadas entre la magnitudes de VPAS y VPAD reflejan, sobre todo, la diferencia entre la PAS y la PAD; aunque no está claro, como acabo de comentar, que sea el único factor a tener en cuenta.

Hablamos de la PA como un parámetro único cuyos valores fluctúan entre dos valores extremos. El caso es que la PA no fluctúa entre dos valores extremos fijos sino que esos mismos valores, a su vez, pueden fluctuar. Hemos de considerar la VPA como el parámetro único que mide la fluctuación de los valores de PA; es decir, cómo varía el rango de los valores observados de ésta. Y eso es lo que estamos tratando de analizar; no la fluctuación de la PA entre PAS

y PAD, que sucede a lo largo de un ciclo cardiaco, sino las variaciones de los niveles entre los que fluctúa la PA. Por lo tanto, podríamos analizar la variabilidad de la PA media, de la PAD, de la PAS o de cualquier otro punto del rango de valores que tome la PA de un sujeto determinado.

Si bien al considerar observaciones aisladas la VPAD puede ser superior a la VPAS en numerosas ocasiones, al analizarlas en conjunto, como hemos visto a lo largo del estudio, las medias máximas (PAS) suelen presentar rangos más amplios en su variabilidad, diferencias entre subgrupos mayores y también coeficientes de mayor magnitud y mayores DE para los EA. Por otro lado, las relaciones y efectos que afectan a la VPA analizados en nuestro estudio aparentemente son equivalentes para ambos parámetros, sólo que más pronunciados y evidentes en el caso de la PAS. En cierto sentido, es como si la variabilidad y los efectos de diversos factores sobre la PA se viesen amplificados con sus valores máximos.

Cuando analicemos la VPA es preferible generalmente dar preferencia a los valores de VPAS. Por un lado, representa la fluctuación de los valores máximos de la PA durante la sístole. Por otro, la varianza es mayor y los efectos de factores y las diferencias entre subgrupos son más evidentes. No está claro que podamos prescindir siempre de la VPAD, ya que podría haber factores que se expresen de forma más evidente sobre estos valores.

Esta preferencia hacia las medidas de PAS y su variabilidad estaría corroborada por las conclusiones de diversos autores relacionadas con la HTA sistólica. Según los mismos, los valores de PA siguen patrones similares en los sujetos normotensos y en los pacientes hipertensos. Y si calculamos las proporciones de las diferencias entre día y noche veremos que son similares en ambos grupos (176,177,231). La diferencia entre unos y otros consiste en que los segundos

presentan valores, en general, más elevados. Estas observaciones son congruentes con los resultados obtenidos en este estudio.

Según Kannel, todos los eventos cardiovasculares, como la enfermedad coronaria, el ictus, la enfermedad arterial periférica y la insuficiencia cardíaca, mostraron una mayor asociación con la HTA sistólica que con la diastólica, independientemente del sexo y de la edad de los sujetos estudiados (4). Otros autores creen que es a partir de los 50 años cuando las presiones sistólicas que superan 140 mmHg se comportan como un FRCV más fuerte que las presiones diastólicas. Actualmente, se tiende a conceder importancia a ambos parámetros, aunque más a la PAS en sujetos con más de 50 años (6,7).

RELACIÓN ENTRE LA VPA Y LA MAGNITUD DE LA PA

Si no influyeran otros factores sobre la PA, esta aumentaría o disminuiría en función de su propia variabilidad, lo cual es lógico y se desprende de la propia definición de variabilidad de la PA. Además, a lo largo del estudio hemos observado diversas evidencias de esta relación: encontramos rangos mayores para la VPAS que para VPAD, mayor VPA en sujetos con hipertensión con cifras muy elevadas que si las tienen más bajas y también mayor en sujetos hipertensos que en los normotensos. Esto ya fue observado en los primeros estudios que se hicieron utilizando monitorización ambulatoria intra-arterial (232). También acabamos de ver las conclusiones a que llegaron otros autores en el sentido de que la PA sigue patrones similares pero con magnitudes más elevadas en presencia de HTA que en normotensión. Por lo tanto, como aseguran algunos autores (143) la VPA tiende a aumentar cuando lo hacen los valores de PA.

Esta tendencia es más evidente y pronunciada para los valores de PA muy elevados. Pero, si bien dicha relación es cierta y estadísticamente significativa, sólo explica una porción menor de toda la varianza observada. Ha de haber otros factores no observados que afectan a la VPA y cuyos efectos pueden, incluso, enmascarar los relacionados con los niveles medios de la PA. Aunque encontramos una relación estadísticamente significativa entre VPA y PA en el sentido de que la primera aumenta al hacerlo la segunda, en la práctica clínica podríamos despreciar este hecho en numerosos casos.

Concluimos que, en sentido matemáticamente estricto, sí encontramos esa relación que citan otros investigadores, pero para la práctica clínica, al menos en nuestra muestra, podríamos despreciarla sin que afectara sensiblemente a los resultados obtenidos.

VPA Y LOS FACTORES DE RCV MODIFICABLES

Las evidencias que han aportado algunos estudios observacionales indican que puede ser importante, al valorar el RCV, tener en cuenta una VPA aumentada y no sólo los valores medios de la PA, como se ha venido haciendo hasta ahora (143).

LA VPA aumenta con la edad y con la elevación de los niveles de PA y podría ser causada por la pérdida de elasticidad de las arterias y de la función de los barorreceptores (113,114). Para Conway la variabilidad misma puede ser, en parte, una expresión de la lesión de los órganos diana (112). Y para Frattola la variabilidad intrínseca (expresada como la desviación típica de los valores medios de PA registrada cada media hora) constituye un determinante pronóstico independiente para el desarrollo de accidentes cardiovasculares (115). Queda la duda de saber si la variabilidad es la causa o bien el efecto del

daño vascular. Y tampoco está claro si lo que muestran estas observaciones es, en realidad, la relación entre la VPA y el grado de rigidez arterial, así como la relación entre ésta última y el pronóstico. En este caso, la VPA actuaría como un factor de confusión o, tal vez, como un indicador de RCV o como una variable subrogada.

Hay factores de RCV sobre los que el individuo, los profesionales, las autoridades sanitarias y la sociedad pueden intervenir para reducir y, tal vez, eliminar sus efectos perniciosos sobre la salud de la población. Entre dichos FRCV hemos observado y registrado los siguientes: **la hipertensión arterial, la diabetes, el tabaquismo, el síndrome metabólico, la obesidad y el perímetro abdominal elevado**. En realidad, recogimos diversas variables relacionadas con estos factores y las resumimos en estas 6, con valores que representan la presencia o ausencia del factor de interés. Además, asumíamos que los valores de estas variables podrían variar entre sujetos y también entre diferentes visitas de un mismo sujeto.

Se han publicado evidencias consistentes que muestran una relación fuerte entre los niveles medios de la PA registrados en la consulta y el riesgo de morbilidad y mortalidad de origen cardiovascular así como con la mortalidad en general (72,73).

En nuestro estudio, los FRCV “modificables” mostraron efectos positivos y estadísticamente significativos sobre la VPA a largo y a muy corto plazo; de modo que en presencia del factor la VPA aumentaba sustancialmente. Sin embargo, dichos efectos parecen demasiado pequeños para que puedan ser tenidos en cuenta en la práctica clínica; la excepción serían los efectos de la HTA. Incluso utilizando modelos multivariantes apenas se consigue una mejora en el ajuste del modelo a los datos observados. Otros factores no observados

podrían afectar a la VPA con mayor intensidad y enmascarar los efectos de los factores que hemos analizado en este estudio.

VPA e HTA

La elevación mantenida de las cifras de PA puede causar lesiones en los llamados órganos diana. De forma reiterada, se ha asociado la HTA con un aumento de la incidencia de morbilidad-mortalidad de origen cardiovascular y/o renal en la población en general (72,116,117). Y, según parece, la VPA podría estar relacionada con éstas. Algunos científicos como Kain y Sokolow ya advirtieron en la década de los años 60 de la relación existente entre los valores de la PA medida en consulta y el Riesgo Cardiovascular (84,109). Bastantes años más tarde, Perloff indicó que la correlación entre ambos es más alta cuando se calcula con la media de los valores de la PA a lo largo de 24 horas (93). Por la misma época y en un estudio transversal, Parati encontró que existía correlación entre las lesiones cardiovasculares, las secuelas de la HTA y la variabilidad de la misma (110). Posteriormente, Devereux observó una correlación clara y con valor pronóstico entre la hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) y la PAS diurna (111).

Fluctuaciones en el diagnóstico de HTA

Se ha establecido que los valores de consulta que superen el umbral de 140 mmHg para la PAS o de 90 mmHg para la PAD se consideran un signo suficiente para diagnosticar **hipertensión arterial** (HTA). Sin embargo, con el empleo de la técnica MAPA suelen obtenerse valores de PA más bajos que los registrados utilizando la medida casual en consulta (90). La PA media, calculada a partir de un registro de 24 horas con MAPA, suele ser alrededor de 15 mmHg inferior a la que se registra en las medidas en consulta. Y, con frecuencia, este fenómeno se invierte en individuos normotensos.

En patologías que cursan con un aumento de la rigidez de la pared arterial, como en el caso de la arterioesclerosis, podemos encontrar cifras de PA más elevadas (69,101).

En el presente estudio, observamos fluctuaciones en el diagnóstico de HTA (o del cumplimiento de los criterios establecidos para dicho diagnóstico) entre diferentes visitas del mismo sujeto. Dicha fluctuación entre las categorías de normotenso e hipertenso afectó a un grupo muy grande de sujetos (42% de la muestra). Estos porcentajes son parecidos a los publicados por Grin et al. En un estudio realizado por estos autores, se cambió el diagnóstico inicial de HTA al 41% de los pacientes estudiados. También se decidió cambiar el tratamiento antihipertensivo en un 46% de los mismos (87).

Lo sorprendente fue encontrar dicha fluctuación entre las dos categorías en el mismo sujeto y dentro de la misma visita, entre las dos medidas de PA. Es decir, hubo diferencias entre la categoría calculada en base a la primera medida y la calculada a partir de la segunda, dentro de la misma visita del mismo sujeto. Al menos en el 6% de todas las visitas (51.711 visitas) se produjo esta discrepancia en el cumplimiento de los criterios diagnósticos.

Las fluctuaciones entre visitas podrían deberse, en parte, a que algunos sujetos hubieran comenzado el estudio como normotensos y luego hubieran desarrollado HTA y, en parte, a la variabilidad de la PA o a otros factores que influyan sobre las medidas registradas. En ningún caso, se deberían a la compensación de la PA hasta valores normales como consecuencia de un tratamiento médico ya que, en este caso, fueron clasificados igualmente como hipertensos. Por la misma razón, tampoco se debería a una pobre adherencia al tratamiento o a errores en las dosificaciones o en las pautas prescritas.

Estas observaciones evidencian que algunas diferencias entre medidas del mismo sujeto, ya se deban a errores, imprecisiones o a la misma variabilidad de la PA, pudieran ser suficientes para inducir en el médico una decisión diagnóstica o terapéutica errónea o, al menos, dudosa si se basara tan solo en medidas aisladas de la PA.

Esta reflexión no se debe de aplicar exclusivamente a las medidas de consulta sino también a las realizadas con otras técnicas, siempre que tengan ese carácter de “aisladas” en un periodo largo de tiempo. Por ejemplo, medidas con MAPA de 24 horas realizadas un solo día (de un periodo largo de tiempo) deberían de considerarse como “aisladas”. Las medidas que hemos analizado en este estudio son, en muchos casos, anuales (únicas) durante varios años. Y han sido suficientes para detectar estos problemas. Sería menos probable cometer el mismo error si las decisiones se basaran en una serie de medidas (tomadas en consulta o en el propio domicilio) lo más prolongada y abundante que fuera posible y razonable. Parece evidente la necesidad de registrar un número suficiente de medidas a lo largo de la vida del sujeto, independientemente de la técnica utilizada.

Por lo tanto, las imprecisiones y errores de cualquier origen así como los factores no controlados que influyan sobre los valores de la PA a largo o a muy corto plazo pueden cambiar un diagnóstico de normotenso a hipertenso, o viceversa, independientemente de otros factores. En algunos casos también podría suceder que la propia Variabilidad de la PA (a largo plazo o en el corto plazo) pudiera producir esta fluctuación entre valores en rango de normotensión o de hipertensión. Consecuentemente, la VPA podría influir en la decisión diagnóstica o terapéutica adoptada.

Todo lo expuesto anteriormente no significa necesariamente que las mediciones habituales en consulta sean de poca utilidad clínica, sino que es necesario

mejorar la calidad de las mismas así como recoger un cierto número de ellas y analizarlas antes de tomar una decisión. Es decir, una medida aislada no es suficiente. Una medida de mala calidad tampoco sirve. Pero muchas medidas de probada calidad y precisión sí podrían ser adecuadas para tomar una decisión médica.

Tal vez no sea necesario poner todo el esfuerzo en el desarrollo y empleo de métodos costosos y molestos para el paciente sino en mejorar la calidad y la cantidad de las medidas. Y esto puede hacerse con las medidas habituales tomadas en la consulta o, en su lugar, con auto-medidas tomadas en el propio domicilio del paciente. También es necesario desarrollar métodos fiables y sencillos para analizar dichas medidas.

Efectos de la HTA sobre la VPA

Hemos visto que la VPA tiende ligeramente a aumentar cuando aumenta la PA, de forma suave al principio y de forma más acusada con cifras de PA elevadas. No se comporta así siempre, ya que pueden intervenir otros factores influyentes. Había una relación evidente y estadísticamente significativa entre la VPA y la HTA. Es más probable que muestren una VPA elevada los sujetos hipertensos, especialmente aquellos que presenten cifras muy elevadas de PA. También es interesante comprobar que la fiabilidad (o exactitud en la réplica de las dos medidas de PA) puede disminuir con la presencia de HTA.

Todas las diferencias analizadas entre grupos de sujetos normotensos, hipertensos y con cifras muy altas de PA (en rangos de RCV directo por HTA) son claras y estadísticamente significativas. Las diferencias marginales eran mucho mayores para los valores de VPAS que para los de VPAD. Y también mayores para la VPA a largo plazo que para la VPA a corto. Por ello, la VPAS entre-visitas puede ser el parámetro de mayor utilidad, aunque no deberíamos despreciar los otros.

La presencia simultánea de PA y de VPA elevadas en una serie de medidas de consulta podría reforzar las evidencias a favor un diagnóstico de HTA; así como a favor de la calificación de “sujeto con RCV alto” cuando ambas se encuentren muy elevadas.

Estamos de acuerdo con los profesionales que opinan que las medidas de consulta son útiles si se registran todas durante un periodo largo de tiempo. Cuantas más mejor. En este caso, no sólo las cifras de PA sino también la variabilidad observada en las mismas puede ser de utilidad clínica para diagnosticar y seguir a un sujeto. Es un método más práctico, factible y barato que otros métodos que pueden tener algunas virtudes en el plazo corto pero que no son fáciles de aplicar en plazos más largos ni tampoco a grupos grandes de población; además, otros métodos también presentan carencias y defectos en plazos de tiempo largos.

Relación entre la VPA y la presencia de dislipemia

Aunque encontramos efectos estadísticamente significativos y positivos de los factores de RCV asociados con la dislipemia, dichos efectos son tan pequeños que no parecen de utilidad para la práctica clínica. Fueron estadísticamente significativos debido al gran tamaño de la muestra analizada. Éste permite identificar diferencias muy pequeñas entre los grupos de sujetos. Pero al ser tan pequeñas pierden su utilidad para la práctica clínica habitual; sobre todo, porque dichos efectos quedarían enmascarados entre los efectos que producen otros factores sobre la VPA.

Relación entre VPA y el resto de los FRCV analizados

Todos los efectos analizados para el resto de los FRCV fueron estadísticamente significativos (con p-valores muy pequeños), como acabamos de ver para las dislipemias. Esto fue debido a que el estudio se realizó sobre una muestra muy

grande que permite detectar diferencias muy pequeñas. Ello no significaba que dichas diferencias fueran relevantes desde el punto de vista clínico ni útiles para la práctica clínica diaria o para propósitos epidemiológicos. Son significativas desde una perspectiva puramente matemática.

LIMITACIONES Y PUNTOS FUERTES DEL ESTUDIO

Las conclusiones del estudio solo podrán aplicarse con garantías a sectores de la población general similares a la población objetivo del mismo. Es decir, una población compuesta por sujetos en edad laboral y en activo en los sectores económicos Industrial, de la Construcción y de los Servicios, distribuidos de forma no homogénea por todo el territorio de España. Se asume que dichos sujetos están suficientemente sanos como para poder realizar las tareas propias de su puesto de trabajo. Además, la representación por edades y sexo, en la muestra, no se correspondía con las proporciones que podemos encontrar en la población general sino con las de la población objetivo de este estudio.

Extrapolar los resultados de este estudio a la población general o a otros grupos de la población puede llevar a conclusiones sesgadas o incorrectas. Antes de hacerlo sería preciso comparar dichos resultados con los de otros estudios realizados bien en la población general o bien en otros subgrupos de población diferentes del utilizado en este estudio.

Sin embargo, y dado que la población objetivo no es más que un subgrupo de dicha población general, sí que puede aportar evidencias significativas al conjunto de los conocimientos sobre la misma. Además, algunos de los sesgos que podrían afectar al estudio, como pudiera ser la presencia dispar de hombres y mujeres en la muestra, fueron controlados al descontar los efectos de las correspondientes variables sobre las variables estudiadas.

Los modelos matemáticos se construyeron incluyendo un grupo de variables influyentes recogidas en el estudio. Dado el carácter multifactorial y complejo del tema estudiado, dicho grupo de variables no pueden representar todas las relaciones implicadas en el mismo. Sin embargo, los modelos son lo suficientemente flexibles como para poder incluir en el futuro aquellas que quedaron fuera de los mismos. Además, la estimación de efectos aleatorios asociados con estratos o subgrupos de sujetos permitió estimar el efecto conjunto de factores no observados.

En el estudio no se realizaron mediciones continuas o muy frecuentes de la PA (MAPA, AMPA, etc.). Las mediciones de consulta no permiten hacer un registro de las fluctuaciones continuas que muestran los valores de la PA. Además, se trata de una técnica que carece de una gran precisión en las medidas y que depende excesivamente de la habilidad y de las decisiones que tome el observador y de los dispositivos y métodos empleados. Por otro lado, no permite recoger los valores de PA durante un largo periodo de tiempo ni durante los periodos de actividad y de reposo habituales del sujeto. Y por último, está el llamado “Efecto de Bata Blanca” que puede ser otra fuente de sesgos y de errores.

A pesar de todo lo expuesto, es posible crear modelos que representen las fluctuaciones de la PA y los efectos de diversas variables sobre ella, al menos parcialmente, siempre y cuando haya un número suficiente de observaciones. Por ello, este estudio ha de considerarse como el primer paso de una línea de investigación para construir dichos modelos. Y deberá completarse con otros estudios que incluyan mayor frecuencia de medidas de consulta y también medidas continuas con MAPA y auto-medidas en el propio domicilio. Otros pasos necesarios para completar esta línea de investigación incluirían la realización de estudios que incluyan eventos adversos, daño de órganos diana y

mortalidad por eventos cardiovasculares y por cualquier etiología. Por último, sería interesante volver a estimar estos modelos incluyendo mayor número de factores influyentes.

El punto fuerte de los modelos presentados se encuentra en su gran flexibilidad y su potencial de adaptación para representar relaciones más complejas, así como en su capacidad para estimar (y, en su caso, descartar) los efectos de variables no observadas. También en su capacidad de extraer información de valor sobre la PA, su variabilidad y los efectos sobre la misma de diversas variables (conocidas o no) a partir de observaciones escasas y con bastantes limitaciones por sus propias características. Otro punto fuerte es su aplicabilidad a bases de datos que crecen y que se actualizan con el tiempo o a conjuntos de datos con orígenes diversos y características diferenciadas, como podrán ser datos procedentes de registros MAPA, AMPA u otros.

Por lo tanto, el mayor valor de este estudio no lo representan los resultados propiamente dichos sino los métodos utilizados.

CONCLUSIONES

Conclusión 1. Podemos construir un **modelo matemático dinámico de la PA** válido que represente adecuadamente las fluctuaciones de la misma a lo largo del tiempo y su variabilidad entre los individuos así como las influencias que sobre ella tienen diversos factores endógenos y exógenos, ya tengan efectos fijos o aleatorios sobre la PA. Estos modelos aportan información sobre los procesos que originan la variabilidad de la PA.

Conclusión 2. La magnitud de la Variabilidad de la PA puede llegar a ser lo suficientemente grande como para influir en la decisión diagnóstica o terapéutica adoptada. En algunos sujetos puede ser suficiente para hacer fluctuar los valores de PA desde el rango de normotensión al de hipertensión y viceversa, independientemente de otros factores.

Conclusión 3. Encontramos evidencias de que las medidas aisladas de la PA llevan asociado el riesgo de realizar diagnósticos y decisiones terapéuticas erróneas, independientemente del método utilizado. Es necesario suprimir el carácter de “aislado” de las medidas de la PA cuando se utilicen con fines diagnósticos, terapéuticos o preventivos.

Conclusión 4. Sería más adecuado, al valorar la PA y su variabilidad con fines diagnósticos y/o terapéuticos, utilizar modelos longitudinales que integren numerosas medidas, independientemente del método utilizado para tomarlas, y también los efectos fijos y aleatorios de los factores más relevantes.

Conclusión 5. La PA media suele a ser más elevada en los hombres y en sujetos con antecedentes personales o familiares de ECV. Además tiende a aumentar con la edad y con la FC. También fluctúa ligeramente entre las diferentes estaciones del año.

Conclusión 6. Diversos factores no observados (que se asociaban con los observadores, con los propios sujetos o con la interacción entre ambos) fueron responsables de una buena porción de la varianza observada en la PA.

Conclusión 7. De todos los FRCV “modificables” analizados (HTA, Diabetes, Tabaquismo, Síndrome Metabólico, Obesidad y Perímetro Abdominal elevado), **sólo los efectos de la HTA eran lo suficientemente grandes como para tener relevancia clínica.** Además, en sujetos hipertensos puede aumentar de forma sensible la VPA, especialmente en el largo plazo, y disminuir la fiabilidad o exactitud en la réplica de las dos medidas de PA, en la misma visita.

Conclusión 8. Los observadores influyeron claramente sobre los valores registrados de la PA y, especialmente, sobre la calidad de las medidas realizadas. Los valores fueron sesgados por éstos de forma sistemática con demasiada frecuencia, ya fuera por redondeo hacia cifras preferidas, por replicar con exactitud la primera medida o por ambos motivos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Álvarez FV, Banegas JRB, de Juan Mata DC, Artalejo FR. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA 2007. Sociedad Española de Arterioesclerosis (SEA); 2007.
2. De Sanidad y Consumo M, editor. Encuesta Nacional de Salud de España 2003. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2003.
3. Sánchez-Chaparro M a, Román-García J, Calvo-Bonacho E, Gómez-Larios T, Fernández-Meseguer A, Sáinz-Gutiérrez JC, et al. Prevalencia de factores de riesgo vascular en la población laboral española. Rev Española Cardiol [Internet]. 2006 May;59(5):421–30. Available from: http://www.revspcardiol.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/cardio/mrevista_cardio.fulltext?pidet=13087894
4. Kannel WB. Update on hypertension as a cardiovascular risk factor. In: Mancia G, Chalmers J, Julius S, Saruta T, Weber M, Ferrari A, et al., editors. Manual of Hypertension. New York: Churchill Livingstone; 2002. p. p.3–19.
5. Devereux RB, Pickering TG, Harshfield GA, Kleinert HD, Denby L, Clark L, et al. Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure response to regularly recurring stress. Circulation. 1983;68(3):470–6.
6. Chobanian A V, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med [Internet]. National Institute of Health; 1997;157(21):2.413–2.446. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.289.19.2560>
7. Chobanian A V, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JLI, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA. 2003;289:2560–72.
8. Marín R, Armario P, Banegas JR, Campo C, De la Sierra A, Gorostidi M, et al. Guía española de hipertensión arterial 2005. Hipertensión [Internet]. 2008 [cited 2013 Mar 4];22(Supl. 2):16–26. Available from: <http://www.seh-lilha.org/guiahta05.htm>
9. Benetos A, Rudnichi A, Safar M, Guize L. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. Hypertension. 1998;32:560–4.
10. Pastor R, Banegas JR, Damián J, Appel LJ, Guallar E. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure: an evaluation of their joint effect on mortality. Ann Intern Med. 2003;139:731–9.
11. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens. 2003;21:1011–53.

12. Group SHEP Cooperative Research. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 1991;265:3255–64.
13. Staessen JA, Byttebier G, Buntinx F, Celis H, O'Brien E, Fagard R, et al. Antihypertensive treatment based on conventional or ambulatory blood pressure measurement. A randomized controlled trial. *JAMA*. 1997;278:1065–72.
14. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* [Internet]. 2007 Jun [cited 2013 Mar 4];25(6):1105–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17563527>
15. Ezzati M, Lopez A, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray C. Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*. 2002;360:1347–60.
16. Ocón Pujadas J, Mora Maciá J. Introducción histórica y estado actual. In: Ocón Pujadas J, Mora Maciá J, del Villar J, editors. *Monitorización ambulatoria de la presión arterial: técnicas y aplicaciones*. Madrid: Mosby/Doyma Libros, S.A.; 1996. p. 1–4.
17. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Ruilope LM, Graciani A, Luque M, de la Cruz-Troca JJ, et al. Hypertension magnitude and management in the elderly population of Spain. *J Hypertens*. 2002;20:2157–64.
18. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Cruz JJ, Guallar P, Rey J. Blood pressure in Spain: distribution, awareness, control, and benefits of a reduction in average pressure. *Hypertension*. 1998;32:998–1002.
19. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Cruz JJ, de Andrés B, Rey J. Mortalidad relacionada con la presión arterial y la hipertensión en España. *Med Clin*. 1999;112:489–94.
20. Pickering TG, for an American Society of Hypertension Ad Hoc Panel. Recommendations for use of home (self) and ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens*. 1995;9:1–11.
21. Mora J, Ocón J. Hipertensión de “bata blanca” (Editorial). *Hipertensión*. 1991;8:233–6.
22. Birkenhager W. A critical interpretation of borderline hypertension. *J Hypertens*. 1991;9 9:Suppl S2–S9.
23. Ocón Pujadas J, Mora Maciá J. Variabilidad y reactividad. Diferencias día/noche de presión arterial. Monitorización ambulatoria y monitorización en reposo. In: Ocón Pujadas J, Mora Maciá J, del Villar J, editors. *Monitorización ambulatoria de la presión arterial: técnicas y aplicaciones*. Madrid: Mosby/Doyma Libros, S.A.; 1996. p. 45–62.

24. Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? JAMA. 1988;259:225–8.
25. Pickering TG, Coats A, Mallion JM, Mancia G, Verdecchia P. Blood Pressure Monitoring. Task force V: White-coat hypertension. Blood Press Monit. 1999;4:333–41.
26. Richards C, Sutherland M, Gough K, Padfield PL. Direct acces to ambulatory blood pressure monitoring: The Edinburgh experience. Blood Press Monit. 2004;9:287–91.
27. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, Di Iorio A, Neri M, Cuccurullo F, et al. Cardiovascular and renal events in uncomplicated mild hypertensive patients with sustained and white coat hypertension. Am J Hypertens. 2004;17:876–81.
28. Kario K, Shimada K, Schwartz JE, Matsuo T, Hoshide S, Pickering TG. Silent and clinically overt stroke in older Japanese subjects with white-coat and sustained hypertension. J Cardiol. Jul. Department of Cardiology, Jichi Medical School, Tochigi, Japan.; 2002;39(1):52–4.
29. Khattar RS, Senior R, Lahiri A. Cardiovascular outcome in white-coat versus sustained mild hypertension: a 10-year follow-up study. Circulation. 1998;98:1892–7.
30. Verdecchia P, Reboldi GP, Angeli F, Schillaci G, Schwartz JE, Pickering TG, et al. Short- and Long-Term Incidence of Stroke in White-Coat Hypertension. Hypertension. 2005;45:203–8.
31. Clement DL, de Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. N Engl J Med [Internet]. United States; 2003 Jun 12 [cited 2013 Mar 6];348(24):2407–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12802026>
32. Bjorklund K, Lind L, Zethelius B, Andren B, Lithell H. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. Circulation. 2003;107:1297–302.
33. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, et al. Cardiovascular prognosis of “masked hypertension” detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. JAMA. 2004;291:1342–9.
34. Pickering T, Davidson K, Gerin W, Schwartz J. Masked hypertension. Hypertension. 2002;40:795–6.
35. Parati G, Ulian L, Santucci C, Omboni S, Mancia G. Difference between clinic and daytime blood pressure is not a measure of the white coat effect. Hypertension. 1998;31:1185–9.
36. Palatini P, Winnicki M, Santonastaso M, Mos L, Longo D, Zaetta V, et al. Prevalence and clinical significance of isolated ambulatory hypertension in young subjects screened for stage 1 hypertension. Hypertension. 2004;44:170–4.

37. Ungar A, Pepe G, Monami M, Lambertucci L, Torrini M, Baldasseroni S, et al. Isolated ambulatory hypertension is common in outpatients referred to a hypertension centre. *J Hum Hypertens*. 2004;18(12):897–903.
38. Omvik P, Gerhardsen G. The Norwegian office-, home-, and ambulatory blood pressure study (NOHA). *Blood Press*. 2003;12:211–9.
39. Vinyoles E, de la Figuera M. La presión ambulatoria de los hipertensos con buen control tensional en la consulta. *Hipertensión*. 2003;20:295–9.
40. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013 Jul;31(7):1281–357.
41. Fagard R. Resistant hypertension. *Heart*. 2012;98:254–61.
42. Del a Sierra A, Segura J, Banegas J, Gorostidi M, de la Cruz J, Armario P, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011;57:171–4.
43. Daugherty S, Powers J, Magid D, Tavel H, Masoudi F, Maragolis K, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125:1635–42.
44. Persell S. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension*. 2011;57:1076–80.
45. Reaven G. Insulin resistance, hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia and hypertension. Parallels between human disease and rodent models. *Diabetes Care*. 1991;14(3):195–20.
46. De Fronzo R, Ferraninni E. Insulin Resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991;14(3):177–85.
47. Ferraninni E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico M, Oleggini M. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med*. 1987;317:350–7.
48. Mino D, Wache r N, Amato D. Insulin resistance in offspring of hypertensive subjects. *J Hypertens*. 1996;14:1.189–1.193.
49. Modan M, Halkin H, Almog S. Hyperinsulinemia: a link between hypertension and glucose tolerance. *J Clin Invest*. 1985;75:809–17.
50. Banskota N, Taub R, Zellner K. Characterization of induction of protooncogen c-myc and cellular growth in human vascular smooth muscle cells in insulin and IGF-1. *Diabetes*. 1989;38:123–9.
51. Nangily R, Bending J, Scotto G. Increased sodium-lithium countertransport activity in cells of patients with insulin dependent diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 1988;318:146–50.

52. Rowe J, Young J, Minaker K. Effects of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous activity in normal man. *Diabetes*. 1981;30:219–25.
53. De Fronzo R. The effect of insulin on renal sodium metabolism. A review with clinical implications. *Diabetologia*. 1981;21:165–71.
54. Severac D, Bura-Rivière A, Boccalon H. Fisiología y exploración de la circulación arterial. EMC-Podología [Internet]. 2007 [cited 2013 Feb 25]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1762827X07707058>
55. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* [Internet]. Am Heart Assoc; 1994 Dec 1 [cited 2014 Mar 19];24(6):793–801. Available from: <http://hyper.ahajournals.org/content/24/6/793.short>
56. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, et al. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA*. UNITED STATES; 1999;282(6):539–46.
57. Zweiker R, Eber B, Schumacer M. Nondipping related to cardiovascular events in essential hypertensive patients. *Acta Med Aust*. 1994;21:86–9.
58. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension*. 2001;38:852–7.
59. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji T, Nagai K, Watanabe N, Minami N, et al. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality: the Ohasama study. *Am J Hypertens*. 1997;10:1201–7.
60. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognosis significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24 h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2002;20:2183–9.
61. Verdecchia P, Schillaci G, Porcellati C. Dippers versus non-dippers. *J Hypertens Suppl*. 1991;9(8):S42–4.
62. Stenehjem A, Os I. Reproducibility of blood pressure variability, white-coat effect and dipping pattern in untreated, uncomplicated and newly diagnosed essential hypertension. *Blood Press*. 2004;13:214–24.
63. Omboni S, Parati G, Palatini P, Vanasia A, Muiesan M, Cuspidi C, et al. Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study. Study on Ambulatory Monitoring of Pressure and Lisinopril Evaluation. *J Hypertens*. 1998;16:733–8.
64. Mochizuki Y, Okutani M, Donfeng Y, Iwasaki H, Takusagawa M, Kohno I, et al. Limited reproducibility of circadian variation in blood pressure dippers and nondippers. *Am J Hypertens*. 1998;11:403–9.
65. Pickering TG. The influence of daily activity on ambulatory blood pressure. *Am Hear J*. 1988;116:1141–6.

66. Bailey RH, Bauer JH. A review of common errors in the indirect measurement of blood pressure. Sphygmomano meter. Arch Intern Med. 1993;153:27–41.
67. Pickering TG, Devereux RB, Gerin W, James GD, Piepe C, Schluskel YR, et al. The role of behavioral factors in white coat and sustained hypertension. J Hypertens Suppl. 1990;8:S141–7.
68. Kirkendall WM, Burton AC, Epstein FH, Freis ED. Recommendations for human blood pressure determination by sphygmomanometers. Circulation. 1967 Dec;36(6):980–8.
69. Boccalon H, Bollinger A, Becker F, Reggi M. Explorations vasculaires-Techniques et applications. Paris: Masson; 1991.
70. Giuidelines Comitee. 2003 European Society of Hipertensión-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens. 2003;21:1011–53.
71. Grassi G. ESH 2009 Update Guidelines on Hypertension. 2010 [cited 2013 Mar 4]; Available from: http://www.docvadis.it/eugenio.greco/document/eugenio.greco/hypertension_2009/fr/metadata/files/0/file/0_PoketESH2009Guidelines.pdf
72. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet. 1990;335(8692):765–74.
73. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet. 2002;360:1903–13.
74. Turnbull F. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. Lancet. 2003;362:1527–35.
75. Turnbull F, Neal B, Algert C, Al. E. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized t. Arch Intern Med. 2005;165:1410–9.
76. Mancia G, Bertinieri G, Grassi G, Parati G, Pomidossi G, Ferrari A, et al. Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. Lancet. 1983;2(8352):695–8.
77. Ocón Pujadas J, Mora Maciá J, del Villar J. Monitorización ambulatoria de la presión arterial: técnicas y aplicaciones. Madrid: Mosby/Doyma Libros, S.A.; 1996.

78. Robles NR, others. Variabilidad de la presión arterial y morbimortalidad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:110–6.
79. Pickering TG. White coat hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. Mar. Hypertension Center, New York Hospital, Cornell University Medical Center, NY 10021, USA.; 1996;5(2):192–8.
80. O'Brien E, Staessen J. Normotensión e hipertensión según la MAPA. In: Ocón Pujadas J, Mora Maciá J, del Villar J, editors. *Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial: técnicas y aplicaciones*. Madrid: Mosby/ Doyma Libros, S.A.; 1996. p. 155–72.
81. Mann S, Craig MWM, Raftery EB. Superiority of 24-hour Measurement of Blood Pressure Over Clinic Values in Determining Prognosis in Hypertension. *Informa UK Ltd UK*; 2009 Jul 3 [cited 2014 Mar 18]; Available from: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/10641968509073547>
82. Hinman AT, Engel BT, Bickford AF. Portable blood pressure recorder Accuracy and preliminary use in evaluating intradaily variations in pressure. *Am Heart J* [Internet]. 1962 May [cited 2014 Mar 18];63(5):663–8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/000287036290011X>
83. Bevan A, Honour A, Stott F. Direct arterial pressure recording in unrestricted man. *Clin Sci*. 1969;36:329–44.
84. Sokolow M, Werdegar D, Kain HK, HINMAN AT. Relationship between level of blood pressure measured casually and by portable recorders and severity of complications in essential hypertension. *Circulation* [Internet]. 1966 Aug 1 [cited 2014 Mar 19];34(2):279–98. Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/34/2/279.short>
85. Craig MW, Kenny D, Mann S, Balasubramanian V, Raftery EB. Effect of once-daily atenolol on ambulatory blood pressure. *Br Med J* [Internet]. 1979 Jan 27 [cited 2014 Mar 19];1(6158):237–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1597910&tool=pmc&entrez&rendertype=abstract>
86. Millar-Craig M, Bishop C, Raftery E. CIRCADIAN VARIATION OF BLOOD-PRESSURE. *Lancet* [Internet]. 1978 Apr [cited 2014 Mar 19];311(8068):795–7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673678929987>
87. Grin JM, McCabe EJ, White WB. Management of hypertension after ambulatory blood pressure monitoring. *Ann Intern Med* [Internet]. American College of Physicians; 1993 Jun 1 [cited 2014 Mar 19];118(11):833–7. Available from: <http://annals.org/article.aspx?articleid=706407>
88. Mancia G, Omboni S, Ravogli A, Parati G, Zanchetti A. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in the Evaluation of Antihypertensive Treatment: Additional Information from a Large Data Base. *Blood Press* [Internet]. Informa Scandinavian; 1995 Jan 1;4(3):148–56. Available from: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/08037059509077587>

89. Krakoff LR. Ambulatory blood pressure monitoring can improve cost-effective management of hypertension. *Am J Hypertens*. 1993;6(6 Pt 2):220S–224S.
90. Whelton A. Application of ambulatory blood pressure monitoring to clinical therapeutic decisions in hypertension. *J Hypertens Suppl*. 1991;9:S21–25.
91. Pickering TGT, Hall JJE, Appel LJL, Falkner BBE, Graves J, Hill MNM, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 1: Blood pressure measurement in Humans: A statement for professionals from the Subcommittee of Professionals and Public Education of The American Heart Association Cou. *Hypertension* [Internet]. 2005 [cited 2013 Sep 10];45(5):142–61. Available from: <http://www.readcube.com/articles/15611362>
92. Verdecchia P, Clement D, Fagard. Target organ damage, morbidity and mortality. *Blood Press Monit*. 1999;4:303– 17.
93. Perloff D, Sokolow M, Cowan RM, Juster RP. Prognostic value of ambulatory blood pressure measurements: further analyses. *J Hypertens Suppl*. ENGLAND; 1989;7(3):S3–10.
94. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Minami N, et al. Prediction of mortality by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements: a pilot study in Ohasama. *J Hypertens*. ENGLAND; 1997;15(4):357–64.
95. Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension*. United states; 1998;31(2):712–8.
96. Khattar RS, Swales JD, Banfield A, Dore C, Senior R, Lahiri A. Prediction of coronary and cerebrovascular morbidity and mortality by direct continuous ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertension. *Circulation*. United states; 1999;100(10):1071–6.
97. Björklund K, Lind L, Zethelius B, Berglund L, Lithell H. Prognostic significance of 24-h ambulatory blood pressure characteristics for cardiovascular morbidity in a population of elderly men. *J Hypertens*. England; 2004;22(9):1691–7.
98. Jula A, Puukka P, Karanko H. Multiple clinic and home blood pressure measurements versus ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 1999;34:261–6.
99. Julius S, Mejia A, Jones K, Krause L, Schork N, van de Ven C, et al. “White coat” versus “sustained” borderline I. White-coat versus sustained borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *Hypertension*. 1990;16(6):617–23.
100. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, et al. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens*. 1998;16:971–97.

101. Bergan JJ, Clement Darling R, De Wolfe VG. Report of Inter-Society Commission for heart disease resources (AHA) Medical instrumentation in peripheral vascular disease. *Circulation*. 1976;54:A1–A9.
102. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion J, Mancia G, et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2003;21:821–48.
103. Schettini C, Bianchi M, Nieto F, Sandoya E, Senra H, the Hypertension Working Group. Ambulatory blood pressure: normality and comparison with other measurements. *Hypertension*. 1999;34(Pt 2):818–82.
104. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1011–53.
105. Coca A, Bertomeu V, Dalfó D, Esmatjes E, Guillén F, Guerrero L, et al. Automedida de la presión arterial. Documento de consenso español 2006.
106. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* [Internet]. 2013 Jul [cited 2013 Aug 8];34(28):2159–219. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23771844>
107. Pickering TG. Clinical applications of ambulatory blood pressure monitoring: the white coat syndrome. *Clin Invest Med*. Jun. Cardiovascular Center, New York Hospital-Cornell Medical Center, N.Y.; 1991;14(3):212–7.
108. Pickering TG. Differing perspectives on white coat hypertension. *Arch Intern Med*. Apr. 1992;152(4):691–2.
109. Kain hk, hinman at, sokolow m. Arterial blood pressure measurements with a portable recorder in hypertensive patients. I. Variability and correlation with “casual” pressures. *Circulation*. 1964;30:882–92.
110. Parati G Pomidossi G AFMDMG. Relationship of 24 hour blood pressure and variability to severity of target organ damage in hypertension. *J Hypertens*. 1987;5:93–8.
111. Devereux RB, Pickering TG. Relationship between the level, pattern and variability of ambulatory blood pressure and target organ damage in hypertension. *J Hypertens Suppl*. 1991;9(8):S34–8.
112. Conway J, Boon N, Davies C, Jones J V, Sleight P. Neural and humoral mechanisms involved in blood pressure variability. *J Hypertens*. 1984;2(2):203–8.
113. Moreira ED, de Oliveira M, Krieger EM. Impaired baroreflex control of heart rate in high-renin renal hypertension. *J Hypertens*. 1988;6(8):619–25.
114. Sleight P. Role of the baroreceptor reflexes in circulatory control, with particular reference to hypertension. *Hypertension*. 1991;18(5 Suppl):III31–4.

115. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens*. 1993;11(10):1133–7.
116. Stamler J, Neaton JD, Wentworth DN. Blood pressure (systolic and diastolic) and risk of fatal coronary heart disease. *Hypertension*. 1989;13(5 Suppl):12–12.
117. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*. 1990;335(8693):827–38.
118. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* [Internet]. 2010 Mar 13 [cited 2013 Sep 10];375(9718):895–905. Available from: [http://www.readcube.com/articles/10.1016/S0140-6736\(10\)60308-X](http://www.readcube.com/articles/10.1016/S0140-6736(10)60308-X)
119. Hata Y, Kimura Y, Muratani H, Fukiyama K, Kawano Y, Ashida T, et al. Office blood pressure variability as a predictor of brain infarction in elderly hypertensive patients. *Hypertens Res* [Internet]. 2000 Nov [cited 2013 Sep 10];23(6):553–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11131265>
120. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, et al. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol* [Internet]. 2010 May [cited 2013 Sep 10];9(5):469–80. Available from: [http://www.readcube.com/articles/10.1016/S1474-4422\(10\)70066-1](http://www.readcube.com/articles/10.1016/S1474-4422(10)70066-1)
121. Eguchi K, Hoshida S, Schwartz J, Shimada K, Kario K. Visit-to-visit and ambulatory blood pressure variability as predictors of incident cardiovascular events in patients with hypertension. *Am J Hypertens*. 2012;25:962–8.
122. Hata Y, Muratani H, Kimura Y, et al. Office blood pressure variability as a predictor of acute myocardial infarction in elderly patients receiving antihypertensive therapy. *J Hum Hypertens*. 2002;16:141–6.
123. Grove J, Reed D, Yano K, Hwang L. Variability in systolic blood pressure - a risk factor for coronary heart disease? *Am J Epidemiol*. 1997;145:771–6.
124. Muntner P, Shimbo D, Tonelli M, Reynolds K, Arnett DK, Oparil S. The relationship between visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994. *Hypertension* [Internet]. 2011 Feb [cited 2013 Aug 8];57(2):160–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21200000>
125. Masugata H, Senda S, Murao K, et al. Visit-to-visit variability in blood pressure over a 1-year period is a marker of left ventricular diastolic dysfunction in treated hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2011;34:846–50.
126. Brickman A, Reitz C, Luchsinger J, et al. Long-term blood pressure fluctuation and cerebrovascular disease in an elderly cohort. *Arch Neurol*. 2010;67:564–9.

127. Kilpatrick E, Rigby A, Atkin S. The role of blood pressure variability in the development of nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33:2442–7.
128. Kawai T, Ohishi M, Kamide K, et al. The impact of visit-to-visit variability in blood pressure on renal function. *Hypertens Res*. 2012;35:239–43.
129. Nagai M, Hoshide S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Visit-to-visit blood pressure variations: new independent determinants for carotid artery measures in the elderly at high risk of cardiovascular disease. *J Am Soc Hypertens*. 2011;5:184–92.
130. Diaz K, Veerabhadrapa P, Kashem M, et al. Relationship of visit-to-visit and ambulatory blood pressure variability to vascular function in African Americans. *Hypertens Res*. 2012;35:55–61.
131. Palatini P, Penzo M, Racioppa A, Zugno E, Guzzardi G, Anaclerio M, et al. Clinical relevance of nighttime blood pressure and of daytime blood pressure variability. *Arch Intern Med*. 1992;152(9):1855–60.
132. Sander D, Klingelhofer J. Diurnal systolic blood pressure variability is the strongest predictor of early carotid atherosclerosis. *Neurology*. 1996;47:500–7.
133. Sander D, et al. Relationship between Circadian Blood Pressure Patterns and progression of early carotid atherosclerosis. A 3-year follow-up study. *Circulation*. 2000;102:1536–41.
134. Julius S, Jamerson K, Mejia A, Krause L, Schork N, Jones K. The association of borderline hypertension with target organ changes and higher coronary risk. Tecumseh Blood Pressure study. *JAMA*. 1990;264(3):354–8.
135. Redón Mas J. Presión arterial ambulatoria y repercusiones orgánicas de la presión arterial. In: Ocón Pujadas J, Mora Maciá J, del Villar J, editors. *Monitorización ambulatoria de la presión arterial: técnicas y aplicaciones*. Madrid: Mosby/Doyma Libros, S.A.; 1996.
136. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G. Prognostic value of 24-hours ambulatory blood pressure. *J Hypertens*. 1994;12(Suppl 3):S7 (abstract)–.
137. Julius S. Corcoran Lecture. Sympathetic hyperactivity and coronary risk in hypertension. *Hypertension*. 1993;21(6 Pt 2):886–93.
138. Kobrin I, Oigman W, Kumar A, Ventura HO, Messerli FH, Frohlich ED, et al. Diurnal variation of blood pressure in elderly patients with essential hypertension. *J Am Geriatr Soc*. 1984;32(12):896–9.
139. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation*. 1990;81(2):528–36.
140. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet*. 1988;2(8607):397–.
141. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Ozawa T. Silent cerebrovascular disease in the elderly. Correlation with ambulatory pressure. *Hypertension*. 1990;16(6):692–9.

142. Lurbe A, Redon J, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, Batlle DC. Altered blood pressure during sleep in normotensive subjects with type I diabetes. *Hypertension*. 1993;21(2):227–35.
143. Parati G, Ochoa J, Salvi P, Lombardi C, Bilo G. Prognostic Value of Blood Pressure Variability and Average Blood Pressure Levels in Patients With Hypertension and Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2013 Aug 1;36(Supplement 2):S312–S324. Available from: http://care.diabetesjournals.org/content/36/Supplement_2/S312.short
144. Muntner P, et al. The relationship between visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the General population. *Hypertension*. 2011;57(160-166).
145. Clement DL, Mussche MM, Vanhoutte G, Pannier R. Is blood pressure variability related to activity of the sympathetic system? *Clin Sci*. 1979;57(Suppl 5):217s–219s.
146. Mancia G, Messerli F, Bakris G, Zhou Q, Champion A, Pepine C. Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Hypertension*. 2007;50:299–305.
147. Mancia G, Facchetti R, Parati G, Zanchetti A. Visit-to-visit blood pressure variability in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis: methodological aspects and effects of antihypertensive treatment. *J Hypertens*. 2012;30:1241–51.
148. Okada H, Fukui M, Tanaka M, Matsumoto S, Mineoka Y, Nakanishi N, et al. Visit-to-visit blood pressure variability is a novel risk factor for the development and progression of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2013 Jul 1 [cited 2014 Mar 19];36(7):1908–12. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/36/7/1908.short>
149. Conway J. Labile Hypertension. *Circ Res*. 1970;1(suppl 1):43–7.
150. Clement DL, et al. Prognostic value of ambulatory blood pressure. *New Engl J Medicine*. 2003;348:2407–15.
151. Clement DL. Blood Pressure Variability in a new life? *Blood Press*. 2011 Jul;9(38).
152. Pickering G. The ninth Sir George Pickering memorial lecture ambulatory monitoring and the definition of hypertension. *J Hypertens*. 1992;10:401–9.
153. Ayman D, Goldshine AD. Blood pressure determinations by patients with essential hypertension: the difference between clinic and home reading before treatment. *Am J Med Sci*. 1940;200:465–70.
154. Pickering G. Normotension and hypertension: the mysterious viability of the false. *Am J Med*. 1978;65(4):561–3.
155. Márquez Contreras E, Ruiz Bonilla R, Casado Martínez JJ, de Pablos JL. La hipertensión clínicamente aislada en atención primaria. *Aten Primaria*. 1996;

156. Montero Carrasco J. Monitorización ambulatoria de presión arterial de 24 horas en la valoración del tratamiento antihipertensivo. In: Ocón Pujadas J, Mora Maciá J, del Villar J, editors. Monitorización ambulatoria de la presión arterial: técnicas y aplicaciones. Madrid: Mosby/Doyma Libros, S.A.; 1996. p. 45–62.
157. Siegel WC, Blumenthal JA, Divine GW. Physiological, psychological and behavioral factors and white coat hypertension. *Hypertension*. 1990;16:140–6.
158. Mora Maciá J, Ocón Pujadas J, D'íaz Gómez JM, del Río Pérez G. Diferencias d'í)a-noche de presión arterial en la hipertensión de "bata blanca". *Rev Cl'í)n Esp*. 1993;92:11–5.
159. De Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial SE. Gu'í)a Española de Hipertensión Arterial 2005. *Hipertensión*. 2005;22 (supl .
160. Owens P, Atkins N, O'Brien E. Diagnosis of white coat hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. Aug. Blood Pressure Unit, Beaumont Hospital, Dublin, Ireland.; 1999;34(2):267–72.
161. Verberk W, Thien T, De Leeuw P. Masked hypertension, a review of the literature. *Blood Press Monit*. 2007;2:267–73.
162. Cruz Arnés M, Saá Requejo C, Moreno Hernández A, Cid Abásolo F, Vila Alvarez J. Hipertensión de bata blanca. *Cent Salud*. 2002;10(5):269–72.
163. Parati G, Tortoroci E, Santucci C, Di Rienzo M, Mancia G. Variabilità de la pressione arteriosa: meccanismi, importanza fisiopatologica e significato cl'í)nico. *Ipertens Prev Cardiovasc*. 1997;4:20–35.
164. Serratos Fernández L, Fernández Vaquero A. Arterial hypertension and exercise. *Rev Esp Cardiol*. 1997;50(Supl 4):24–32.
165. Rawles JM, Webster J, Petrie JC. Linear cardiac output in borderline and sustained hypertension. *J Hypertens*. 1989;7(1):63–8.
166. Clement DL, De Pue N, Jordaens LJ, Packet L. Adrenergic and vagal influences on blood pressure variability. *Clin Exp Hypertens A*. 1985;7(2-3):159–66.
167. Dornhorst ac, howard p, leathart gl. Respiratory variations in blood pressure. *Circulation*. 1952;6(4):553–8.
168. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* (80-). 1981;213(4504):220–2.
169. Parati G, Ochoa JE, Bilo G. Blood pressure variability, cardiovascular risk, and risk for renal disease progression. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2012 Oct [cited 2014 Mar 19];14(5):421–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22903810>
170. Guzzetti S, Piccaluga E, Casati R, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M, et al. Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability. *J Hypertens*. 1988;6:711–7.
171. Ocón Pujadas J, del Pozo M, Mora Maciá J. Estrés e hipertensión arterial. Aspectos psicomaticos. In: Ocón Pujadas J, Mora Maciá J, del Villar J, editors.

- Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial: técnicas y aplicaciones. Madrid: Mosby/ Doyma Libros, S.A.; 1996. p. 133–53.
172. Cloarec-Blanchard L, Girard A, Houhou S, Grunfeld JP, Elghozi JL. Spectral analysis of short-term blood pressure and heart rate variability in uremic patients. *Kidney Int Suppl.* 1992;37:S14–8.
 173. Herpin D, Raud-Raynier P, Rosenberg T, Fieuzal S, Marechaud R, Demange J. [Average level and variability of 24 hour blood pressure in the normotensive insulin-dependent diabetic patient]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1991;84(8):1091–5.
 174. Del Arco Galán C, Suárez-Fernández C. Influencia del sexo del médico en la reacción de alerta ante la toma de la presión arterial en el anciano. *Rev Esp Cardiol.* 1998;51:473–8.
 175. Alcalá Villalba F, Lapetra Peralta J, Mayoral Sánchez E, Espino Montoro A, Cayuela Domínguez A, López Chozas JM. Ambulatory blood pressure monitoring to study white coat syndrome in patients with hypertension seen in primary care. *Rev Esp Cardiol. Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias del Hospital de la Merced, Osuna, Sevilla, Spain.* francisco.villalba.sspa\@juntadeandalucia.es; 2004;57(7):652–60.
 176. Pickering TG, Harshfield GA, Kleinert HD, Blank S, Laragh JH. Blood pressure during normal daily activities, sleep, and exercise. Comparison of values in normal and hypertensive subjects. *JAMA.* 1982;247(7):992–6.
 177. Littler WA, Honour AJ, Carter RD, Sleight P. Sleep and blood pressure. *Br Med J* [Internet]. 1975 Aug 9 [cited 2014 Mar 19];3(5979):346–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1673769&tool=pmc&rendertype=abstract>
 178. Littler WA, West MJ, Honour AJ, Sleight P. The variability of arterial pressure. *Am Heart J* [Internet]. 1978 Feb [cited 2014 Mar 19];95(2):180–6. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0002870378904611>
 179. Richardson DW Honour AJ GAC. Changes in arterial pressure during sleep in man. *Hypertension.* 1968;16:62–78.
 180. Kaplan NM, Opie LH. Controversies in hypertension. *Lancet* [Internet]. 2006 [cited 2013 Sep 16];367(9505):168–76. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673606679658>
 181. Clark LA Denby L PD y. cols. A quantitative analysis of the effects of activity and time of day on the diurnal variations of blood pressure. *J Chronic Dis.* 1987;40:671–9.
 182. Hany S, Baumgart P, Frielingsdorf J, Vetter H, Vetter W. Circadian blood pressure variability in secondary and essential hypertension. *J Hypertens.* 1987;5(Suppl 5):S487–S490.
 183. Hermida R, Calvo C, Ayala D, Domínguez M, Covelo M, Fernandez J, et al. Administration time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects. *Hypertension.* 2003;42:283–90.

184. Hermida R, Calvo C, Ayala D, Domínguez M, Covelo M, Fernández J, et al. Administration-time-dependent effects of doxazosin GITS on ambulatory blood pressure of hypertensive subjects. *Chronobiol Int*. 2004;21:277–96.
185. Hermida R, Ayala D, Calvo C, López J, Fernández J, Mojon A, et al. Response: Aspirin Administered at Bedtime as Opposed to Upon Wakening Has an Effect on Ambulatory Blood Pressure: Further Evidence. *Hypertension*. 2004;(Feb 16).
186. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation*. 2005;111:1777–83.
187. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Ohasama study. *Hypertension*. 2005;45:240–5.
188. Fagard R, Celis H. Prognostic significance of various characteristics of out-of-the-office blood pressure. *J Hypertens*. 2004;22:1663–6.
189. Hansen T, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen J. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension*. 2011;57:3–10.
190. Pickering TG, James GD. Ambulatory blood pressure and prognosis. *J Hypertens Suppl*. Nov. Hypertension Center, New York Hospital-Cornell University Medical Center, NY 10021.; 1994;12(8):S29–S33.
191. James MA, Fotherby MD, Potter JF. Reproducibility of the circadian systolic blood pressure variation in the elderly. *J Hypertens [Internet]*. 1995;13(10). Available from:
http://journals.lww.com/jhypertension/Fulltext/1995/10000/Reproducibility_of_the_circadian_systolic_blood.4.aspx
192. Muntner P, Joyce C, Levitan EB, Holt E, Shimbo D, Webber LS, et al. Reproducibility of visit-to-visit variability of blood pressure measured as part of routine clinical care. *J Hypertens [Internet]*. 2011 Dec [cited 2013 Sep 10];29(12):2332–8. Available from:
<http://www.readcube.com/articles/10.1097/HJH.0b013e32834cf213>
193. Parati G, Bilo G. Calcium antagonist added to angiotensin receptor blocker: a recipe for reducing blood pressure variability? Evidence from day-by-day home blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2012;59:1091–3.
194. Mohrman DE, Heller LJ. Chapter 7: Regulation of arterial pressure. In: Mohrman DE, Heller LJ, editors. *Cardiovascular Physiology*. 2nd ed. McGraw-Hill Book Company; 1986. p. 123–46.
195. Doyle AE. Personal views on hypertension. In: Genest J, Kuchel O, Hamet P, Cantin M, editors. *cap 42*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill Book Co; 1983. p. 659–66.
196. Lluch MM, la Sierra A, Coca A, Aguilera MT, Parés I, Compte M, et al. Salt sensitivity in essential hypertension: assesment by means of 24-hour ambulatory

- blood pressure monitoring (ABPM) [abstract 267]. *J Hypertens*. 1994;12(Suppl 3):S47–.
197. Stergiou G, Nasothimiou E. Home monitoring is the optimal method for assessing blood pressure variability. *Hypertens Res*. 2011;34:1246–8.
198. Rabe-Hesketh S, Skrondal A. Power and sample-size determination. *Multilevel and Longitudinal Modeling Using Stata*. 2012. p. 168–71.
199. De Backer G, Ambrosioni E, B-JKBCCRDJ et al.-. JKBCCRDJEA. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention. *Eur Hear J*. 2003;24:1601–10.
200. Alberti K, Eckel R, Grundy S, Zimmet P, Cleeman J, Donato K, et al. Harmonizing the metabolic syndrome. *Circulation*. 2009;120:1640–5.
201. Salas-Salvadó J, Rubio M, Barbany M, Moreno B. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin*. 2007;128:184–96.
202. Rabe-Hesketh S, Skrondal A. *Multilevel and Longitudinal Modeling Using Stata*. Third Edit. College Station: Stata Press; 2012.
203. Rabe-Hesketh S, Skrondal A. Empirical Bayes prediction. *Multilevel and Longitudinal Modeling Using Stata*. 2012. p. 109–15.
204. Conroy R. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* [Internet]. 2003;24(11):987–1003. Available from: [http://eurheartj.oupjournals.org/cgi/doi/10.1016/S0195-668X\(03\)00114-3](http://eurheartj.oupjournals.org/cgi/doi/10.1016/S0195-668X(03)00114-3)
205. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C, Participants for the C. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* [Internet]. 2004 Jan 27;109(3):433–8. Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/109/3/433.short>
206. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* [Internet]. 2001 May 16 [cited 2014 Mar 19];285(19):2486–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11368702>
207. Vogel C, Wolpert C, Wehling M. How to measure heart rate? *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;60:461–6.
208. Palatini P, Julius S. Heart rate and the CV risk. *J Hypertens*. 1997;15(3-17).
209. Antelmi I, de Paula R, Shinzato A, Peres C, Mansur A, Grupi C. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am J Cardiol*. 2004;93:381–5.

210. Langewitz W, Ruddel H. Spectral analysis of heart rate variability under mental stress. *J Hypertens Suppl.* 1989;7(6):S32–3.
211. Arnold J, Fitchett D, Howlett J, Lonn E, Tardif J. Resting heart rate: a modifiable prognostic indicator of CV risk and outcomes? *Can J Cardiol.* 2008;24 Suppl A:3A–8A.
212. Heidland UE SB. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation.* 2001;104:1477–82.
213. Palatini P. Need for a revision of the normal limits of resting heart rate. *Hypertens.* 1999;33:622–5.
214. Julius S, Palatini P, Kjeldsen S, Zanchetti A, Weber M, McInnes G, et al. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 2012;109:685–92.
215. Benetos A, Rudnichi A, Thomas F, Safar M, L G, Guize L. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender and blood pressure. *Hypertension.* 1999;33:44–52.
216. Schroeder E, Liao D, Chambless L, Prineas R, Evans G, Heiss G. Hypertension, blood pressure, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Hypertension.* 2003;42:1106–11.
217. Singh J, Larson M, O'Donnell C, Wilson P, Tsuji H, Lloyd- Jones D, et al. Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 2000;86:309–12.
218. Christensen J, Toft E, Christensen M, Schmidt E. Heart rate variability and plasma lipids in men with and without ischaemic heart disease. *Atherosclerosis.* 1999;145:181–6.
219. Kobayashi F, Watanabe T, Akamatsu Y, Furui H, Tomita T, Ohashi R, et al. Acute effects of cigarette smoking on the heart rate variability of taxi drivers during work. *Scand J Work Env Heal.* 2005;31:360–6.
220. Rennie KL, Hemingway H, Kumari M, Brunner E, Malik M MM. Effects of moderate and vigorous physical activity on heart rate variability in a British study of civil servants. *Am J Epidemiol.* 2003;158:135–43.
221. Thayer J, Yamamoto S, Brosschot J. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol.* 2010;141:122–31.
222. Hintsanen M, Elovainio M, Puttonen S, Kivimaki M, Koskinen T, Raitakari O, et al. Effort-reward imbalance, heart rate, and heart rate variability: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Int J Behav Med.* 2007;14:202–12.
223. Gautier C, Stine L, Jennings J, Sutton-Tyrrell K, Muldoon M, Kamarck T, et al. Reduced low-frequency heart rate variability relates to greater intimal-medial thickness of the carotid wall in two samples. *Coron Artery Dis.* 2007;18:97–104.

224. Gottsater A, Ahlgren A, Taimour S, Sundkvist G. Decreased heart rate variability may predict the progression of carotid atherosclerosis in type 2 diabetes. *Clin Aut Res*. 2006;16:228–34.
225. Huikuri H, Jokinen V, Syvanne M, Nieminen M, Airaksinen K, Ikaheimo M, et al. Heart rate variability and progression of coronary atherosclerosis. *Arter Thromb Vasc Biol*. 1999;19:1979–85.
226. García-Ortiz L, García-García A, Recio-Rodríguez J, Rodríguez-Sánchez E, Agudo-Conde C, Gómez-Marcos M. Variabilidad de la frecuencia cardiaca de 24 horas y lesión vascular aterosclerótica. *Clin Invest Arter*. 2012;24(4):188–95.
227. Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Grassi G, Casadei R, Zanchetti A. Alerting reaction and rise in blood pressure during measurement by physician and nurse. *Hypertension*. 1987;9(2):209–15.
228. Littler WA, Honour AJ, Sleight P. Direct arterial pressure and electrocardiogram during motor car driving. *Br Med J [Internet]*. 1973 May 5 [cited 2014 Mar 27];2(5861):273–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1589169&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract>
229. Littler WA, Honour AJ, Sleight P. Direct arterial pressure, heart rate and electrocardiogram during human coitus. *J Reprod Fertil [Internet]*. 1974 Oct [cited 2014 Mar 27];40(2):321–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4430991>
230. Baguet J, Legallicier B, Auquier P, Robitail S. Updated Meta-Analytical Approach to the Efficacy of Antihypertensive Drugs in Reducing Blood Pressure. *Clin Drug Investig*. 2007;27(11):735–53.
231. Messerli FH, Glade LB, Ventura HO, Dreslinski GR, Suarez DH, MacPhee AA, et al. Diurnal variations of cardiac rhythm, arterial pressure, and urinary catecholamines in borderline and established essential hypertension. *Am Heart J [Internet]*. 1982 Jul [cited 2014 Mar 27];104(1):109–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7201233>
232. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G, et al. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res*. 1983;53(1):96–104.

ANEXOS

ANEXO I: GUÍA PARA INTERPRETAR LAS ECUACIONES

En el apartado “Diseño de los modelos y ecuaciones” de la página 97, se exponen las ecuaciones de los modelos estimados en el estudio. A continuación se explica cómo interpretar los términos de las mismas.

$$PAS_{ijkl} = \beta_0 + \zeta_{0j}^{(2)} + \zeta_{1k}^{(3)} + \zeta_{2l}^{(4)} + \zeta_{3kl}^{(3*4)} + \zeta_{4l}^{(4)} * Observ_l + \beta_1 * sexo_k + \beta_2 * edad_{jk} + \beta_3 * Ant_pers_ECV_{jk} + \beta_4 * Ant_fam_ECV_{jk} + \beta_5 * Estación_{jk} + \beta_6 * FC_{ijkl} + \beta_7 * Observ_l + \epsilon_{ijkl}$$

$$PAD_{ijkl} = \beta_0 + \zeta_{0j}^{(2)} + \zeta_{1k}^{(3)} + \zeta_{2l}^{(4)} + \zeta_{3kl}^{(3*4)} + \zeta_{4l}^{(4)} * Observ_l + \beta_1 * sexo_k + \beta_2 * edad_{jk} + \beta_3 * Ant_pers_ECV_{jk} + \beta_4 * Ant_fam_ECV_{jk} + \beta_5 * Estación_{jk} + \beta_6 * FC_{ijkl} + \beta_7 * Observ_l + \epsilon_{ijkl}$$

1. **Subíndices:** observación (i), visita (j), sujeto (k), observador (l) e interacción sujeto y observador (kl).
2. **Superíndices.** Indican los niveles de los efectos aleatorios: 2, 3, 4 y efectos cruzados entre 3 y 4.
3. **Efectos fijos.** Son los efectos de las covariables conocidas. En la ecuación se representan con los términos:

$$\beta_1 * sexo_k + \beta_2 * edad_{jk} + \beta_3 * Ant_pers_ECV_{jk} + \beta_4 * Ant_fam_ECV_{jk} + \beta_5 * Estación_{jk} + \beta_6 * FC_{ijkl}$$

Contienen:

- a) FRCV no modificables. Incluimos aquellos factores sobre los que no podemos intervenir para cambiar su efecto sobre la PA, la VPA o sobre el RCV. Son los siguientes:
 - *Sexo_k*. Contiene los valores “hombre” o “mujer”. Sólo cambia entre sujetos (nivel 3). Es una variable conocida con sólo dos categorías.

- $Edad_{jk}$. Se incrementa con cada nueva visita y también varía entre sujetos (niveles 2 y 3), pero no para las observaciones repetidas dentro de la misma visita.
- $Ant_pers_ECV_{jk}$. Antecedentes personales de enfermedad CV. Puede variar entre sujetos y entre visitas de un mismo sujeto (niveles 2 y 3).
- $Ant_fam_ECV_{jk}$. Antecedentes familiares de enfermedad CV. Puede variar entre sujetos y entre visitas de un mismo sujeto (niveles 2 y 3).

b) Otras covariables que influyen sobre la PA y la VPA:

- $Estación_{jk}$. Estación del año (primavera, verano, etc.). Puede variar entre visitas del mismo o de diferentes sujetos (niveles 2 y 3).
- FC_{ijkl} . Frecuencia Cardiaca. Puede variar entre observaciones, entre visitas de un mismo paciente, entre pacientes y podría cambiar entre observadores (niveles 1, 2, 3 y 4) .

4. **Efectos aleatorios.** Efectos de diversas variables no conocidas que pueden variar entre las diferentes categorías de un mismo nivel. En la ecuación están representados por:

$$\zeta_{0j}^{(2)} + \zeta_{1k}^{(3)} + \zeta_{2l}^{(4)} + \left(\zeta_{4l}^{(4)} + \beta_7 \right) * Observ_1 + \zeta_{3kl}^{(3*4)}$$

$\zeta_{0j}^{(2)}$ = Efectos aleatorios a nivel de Visita. Equivale, en este modelo, a la VPA entre-visitas o VPA a largo plazo. Es una de las dos variables de interés del estudio.

$\zeta_{1k}^{(3)}$ = Efectos aleatorios a nivel de *Sujeto*. Engloba todos los efectos de variables que pueden cambiar entre los sujetos exceptuando el sexo, la edad, los antecedentes de ECV y la FC.

$\zeta_{2l}^{(4)}$ = Efectos aleatorios a nivel de Observador. Engloba todos los efectos de variables que pueden cambiar al nivel de los observadores. Por ejemplo, diferencias en la aplicación de los métodos y criterios consensuados para la correcta medición de la PA, diferencias en los dispositivos de medida utilizados, diferencias ambientales, etc. Para facilitar los cálculos, los observadores fueron agrupados por sus correspondientes CC.AA. Esto nos permitió diseñar un modelo cuyo nivel 4 tenía una intersección aleatoria por C.A. y una pendiente aleatoria por observador dentro de cada C.A. Para ello, la intersección aleatoria por observador, $\zeta_{2l}^{(4)}$, fue sustituida por una intersección aleatoria por C.A. más una pendiente aleatoria por observador, $\zeta_{2l} + (\zeta_{4l} + \beta_7) * Observ_l$. En este caso, variable que identificaba a cada observador de la muestra fue sustituida por otra que identificaba a cada observador dentro de su propia C.A.

$\zeta_{3kl}^{(3*4)}$ = Efectos aleatorios a nivel de la interacción entre Sujeto y Observador. Engloba todos los efectos asociados a la interacción entre un sujeto y un observador. Pueden variar entre duplas sujeto-observador. Por ejemplo, la presencia de Reacción de Alerta en el paciente.

5. La intersección y el error residual.

β_0 = Intersección. Coincide con el valor de la variable respuesta cuando todas las covariables, efectos aleatorios y el error residual son igual a 0. Equivale a la media de todos los valores de la muestra.

ϵ_{ijkl} = El error residual que corresponde a cada una de las observaciones, equivale, en este modelo, a la VPA intra-visita o VPA a muy corto

plazo. También es una medida de la concordancia entre la primera y la segunda medida de la PAS y de la PAD durante la misma visita de un mismo paciente. Es la otra variable de interés del estudio.

ANEXO II: ASUNCIONES DE LOS MODELOS

Para los modelos que hemos especificado asumimos los siguientes principios (202):

1. **Estructura de la media.** Define la relación entre la media y las covariables. Tanto la regresión condicional, como la regresión lineal marginal son lineales.

$$E(y_{ijkl}|\zeta_p, X_{jkl}) = \beta_1 + \beta_2 x_{2ijkl} + \dots + \beta_p x_{pijkl} + \zeta_p \quad (\text{condicional})$$

$$E(y_{ijkl}|X_{jkl}) = \beta_1 + \beta_2 x_{2ijkl} + \dots + \beta_p x_{pijkl} \quad (\text{marginal})$$

2. La **independencia de la media** implica que se cumpla que la esperanza de los errores residuales (nivel 1), dadas las covariables, sea igual a 0 y que no exista correlación entre las covariables y los errores de nivel 1 (exogenicidad de nivel 1).

$$E(\xi_{ij}) \equiv E(\zeta_{0j} + \zeta_{1k} + \zeta_{2l} + \zeta_{3kl} + \epsilon_{ijkl}) = 0$$

$$E(\epsilon_{ijkl}|X_{jkl}, \zeta_p) = 0 \quad E(\epsilon_{ijkl}|X_{jkl}) = 0$$

$$Cor(\epsilon_{ijkl}, x_{ijkl}) = 0$$

3. También se deberá cumplir que la esperanza de la intersección aleatoria condicionada (por las covariables) de un nivel dado, p , sea igual a 0 y que no exista correlación entre las covariables y dicha intersección aleatoria (exogenicidad de nivel p).

$$E(\zeta_p|X_{jkl}) = 0 \quad \text{y} \quad Cor(\zeta_p, x_{ijkl}) = 0$$

4. Asumimos que la varianza de los residuales de nivel 1 es homocedástica para intersecciones aleatorias (ζ_p) y covariables (X_{jkl}) dadas y que no

existe correlación entre los errores de nivel 1 y las intersecciones aleatorias.

$$\begin{aligned} Var(\epsilon_{ijkl}|X_{jkl}, \zeta_p) &= \theta. \quad \text{Esto implica que} \quad Var(\epsilon_{ijkl}) = \theta \\ Cor(\epsilon_{ijkl}, \zeta_p) &= 0 \end{aligned}$$

5. Asumimos que las varianzas de las intersecciones aleatorias son también homocedásticas para las covariables dadas.

$$Var(\zeta_p|X_{jkl}) = \psi_p, \quad \text{lo que implica que} \quad Var(\zeta_p) = \psi_p.$$

6. Asumimos que, dadas las covariables (X_{jkl}) y las intersecciones aleatorias (ζ_p), no hay correlaciones entre los residuales de nivel 1 para dos observaciones i e i' (nivel 1) ya pertenezcan ambas a la misma clase o, bien, a clases diferentes.
7. Por último, asumimos que tampoco hay correlaciones entre las intersecciones aleatorias (ζ_p) de diferentes grupos dadas las covariables.
8. **Varianza de la respuesta.** La varianza de la respuesta es homocedástica.

$$Var(\xi_{ijkl}|X_{jkl}) = Var(\zeta_{0j} + \zeta_{1k} + \zeta_{2l} + \zeta_{3kl} + \epsilon_{ijkl}|X_{jkl}) = \psi^{(2)} + \psi^{(3)} + \psi^{(4)} + \psi^{(34)} + \theta$$

$$Var(y_{ijkl}|X_{jkl}) = \psi^{(2)} + \psi^{(3)} + \psi^{(4)} + \psi^{(34)} + \theta$$

9. Además, si la distribución del error total, ξ_{ij} , es, en general, simétrica, el estimador será no sesgado.
10. Asunciones sobre las distribuciones
11. El Estimador de Máxima Probabilidad se basa en la asunción de que tanto ζ_p como $\epsilon_{ijkl}|\zeta_p$ se distribuyen normalmente. Esta asunción no

es un requisito para obtener estimadores consistentes de los parámetros del modelo o de los errores estándar ni para la normalidad asintótica de los estimadores. Es importante para las predicciones empíricas Bayesianas de los efectos aleatorios.

ANEXO III: CORRELACIONES INTRA-CLASE

La correlación condicional (intra-clase) de los residuos, dadas las covariables , o correlación residual, es (202):

$$\rho \equiv Cor(\xi_{ijkl}, \xi_{i'j'kl'} | X_{jkl}) = \frac{\psi^{(p)}}{\psi^{(2)} + \psi^{(3)} + \psi^{(4)} + \psi^{(34)} + \theta}$$

Y también es la correlación intra-clase condicional de la respuesta dadas las covariables:

$$\rho \equiv Cor(y_{ijkl}, y_{i'j'kl'} | X_{jkl}) = \frac{\psi^{(p)}}{\psi^{(2)} + \psi^{(3)} + \psi^{(4)} + \psi^{(34)} + \theta}$$

Las correlaciones para niveles anidados son:

$$\rho \equiv Cor(y_{ijkl}, y_{i'j'kl'} | X_{jkl}) = \frac{\psi^{(p)} + \psi^{(p')}}{\psi^{(2)} + \psi^{(3)} + \psi^{(4)} + \psi^{(34)} + \theta}$$

Por lo tanto, la correlación intra-clase será igual a la varianza de una intersección aleatoria (o bien, la suma de más de una) dividida por la varianza total (varianza de la intersección aleatoria más la de los residuos):

$$\rho(nivel\ p) = \frac{\psi^{(p)}}{\psi^{(2)} + \psi^{(3)} + \psi^{(4)} + \psi^{(34)} + \theta}$$

$$\rho(nivel\ p, nivel\ p') = \frac{\psi^{(p)} + \psi^{(p')}}{\psi^{(2)} + \psi^{(3)} + \psi^{(4)} + \psi^{(34)} + \theta}$$

La varianza total de la variable respuesta es igual a la suma de varianzas del modelo nulo (modelo sin efectos fijos):

$$Var(y_{ijkl}) = \hat{\psi}_0^{(2)} + \hat{\psi}_0^{(3)} + \hat{\psi}_0^{(4)} + \hat{\psi}_0^{(34)} + \hat{\theta}_0$$

Esto permitirá calcular la varianza dependiente de los efectos fijos de las covariables y el coeficiente de determinación, R^2 , para los efectos fijos, restando el modelo saturado del modelo nulo:

$$Var(EF) = (\psi_0^{(2)} + \psi_0^{(3)} + \psi_0^{(4)} + \psi_0^{(34)} + \theta_0) - (\psi_1^{(2)} + \psi_1^{(3)} + \psi_1^{(4)} + \psi_1^{(34)} + \theta_1)$$

$$R^2 = \frac{(\hat{\psi}_0^{(2)} + \hat{\psi}_0^{(3)} + \hat{\psi}_0^{(4)} + \hat{\psi}_0^{(34)} + \hat{\theta}_0) - (\hat{\psi}_1^{(2)} + \hat{\psi}_1^{(3)} + \hat{\psi}_1^{(4)} + \hat{\psi}_1^{(34)} + \hat{\theta}_1)}{\hat{\psi}_0^{(2)} + \hat{\psi}_0^{(3)} + \hat{\psi}_0^{(4)} + \hat{\psi}_0^{(34)} + \hat{\theta}_0}$$